

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Brilique 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 60 mg τικαγρελόρης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Στρογγυλά, αμφίκυρτα, ροζ δισκία σημειωμένα με «60» πάνω από «T» στη μία πλευρά και λεία από την άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Brilique, συγχρησιμοποιούμενο με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ), ενδείκνυται για την πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ενήλικες ασθενείς με

- οξεία στεφανιαία σύνδρομα (ΟΣΣ) ή
- ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΕΜ) και υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης αθηροθρομβωτικού επεισοδίου (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Οι ασθενείς που λαμβάνουν Brilique πρέπει επίσης να λαμβάνουν καθημερινά χαμηλή δόση συντήρησης ΑΣΟ 75-150 mg, εκτός εάν αντενδείκνυται συγκεκριμένα.

Οξεία στεφανιαία σύνδρομα

Η θεραπεία με Brilique πρέπει να ξεκινάει με μία εφάπαξ δόση φόρτισης των 180 mg (δύο δισκία των 90 mg) και μετά να συνεχίζεται με 90 mg δύο φορές ημερησίως. Η θεραπεία με Brilique 90 mg δύο φορές ημερησίως συνιστάται για 12 μήνες σε ασθενείς με ΟΣΣ εκτός εάν η διακοπή ενδείκνυται κλινικά (βλέπε παράγραφο 5.1).

Ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου

Το Brilique 60 mg δις ημερησίως είναι η συνιστώμενη δόση όταν απαιτείται παρατεταμένη θεραπεία για ασθενείς με ιστορικό ΕΜ τουλάχιστον ενός έτους και υψηλό κίνδυνο αθηροθρομβωτικού επεισοδίου (βλέπε παράγραφο 5.1). Η αγωγή μπορεί να αρχίζει χωρίς διακοπή ως θεραπεία συνέχισης μετά την αρχική αγωγή διάρκειας ενός έτους με Brilique 90 mg ή άλλη θεραπεία με αναστολέα των υποδοχέων της διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP) σε ασθενείς με ΟΣΣ και υψηλό κίνδυνο αθηροθρομβωτικού επεισοδίου. Η αγωγή μπορεί επίσης να ξεκινήσει εντός διαστήματος 2 ετών μετά το ΕΜ, ή εντός ενός έτους μετά τη διακοπή της προγενέστερης θεραπείας με αναστολέα των υποδοχέων του ADP. Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της τικαγρελόρης πέραν των 3 ετών παρατεταμένης χρήσης.

Εάν απαιτείται αλλαγή θεραπείας, η πρώτη δόση του Brilique πρέπει να χορηγείται 24 ώρες μετά την τελευταία δόση άλλης αντιαιμοπεταλιακής φαρμακευτικής αγωγής.

Παραλειφθείσα δόση

Παρεκκλίσεις από τη θεραπεία πρέπει επίσης να αποφεύγονται. Ο ασθενής που παραλείπει μία δόση Brilique πρέπει να λάβει μόνο ένα δισκίο (την επόμενη δόση του) την καθορισμένη ώρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους (βλέπε παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2). Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη θεραπεία ασθενών υπό αιμοδιύλιση και ως εκ τούτου η τικαγρελόρη δε συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η τικαγρελόρη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και η χρήση της σε αυτούς τους ασθενείς ως εκ τούτου αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). Οι διαθέσιμες πληροφορίες για ασθενείς με μέτριου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία είναι περιορισμένες. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας, ωστόσο η τικαγρελόρη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2). Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της τικαγρελόρης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Το Brilique μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Για τους ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν το(α) δισκίο(α) ολόκληρο(α), τα δισκία μπορούν να συνθλιβούν σε μια λεπτή σκόνη και να αναμιχτούν με μισό ποτήρι νερό και να πίνονται αμέσως. Το ποτήρι πρέπει να ξεπλυθεί με επιπλέον μισό ποτήρι νερό και το περιεχόμενο να πίνεται. Το μίγμα μπορεί επίσης να χορηγηθεί μέσω ενός ρινογαστρικού σωλήνα (CH8 ή μεγαλύτερου). Είναι σημαντικό να ξεπλύνετε το ρινογαστρικό σωλήνα με νερό μετά τη χορήγηση του μίγματος.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 (βλέπε παράγραφο 4.8).
- Ενεργός παθολογική αιμορραγία.
- Ιστορικό ενδοκρανιακής αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 4.8)
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2)
- Συγχορήγηση τικαγρελόρης με ισχυρούς CYP3A4 αναστολείς (π.χ. κετοконаζόλη, κλαριθρομυκίνη, νεφαζοδόνη, ριτοναβίρη και αταζαναβίρη), καθώς η συγχορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της έκθεσης στην τικαγρελόρη (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κίνδυνος αιμορραγίας

Η χρήση της τικαγρελόρης σε ασθενείς με γνωστό αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγία πρέπει να σταθμίζεται έναντι του οφέλους αναφορικά με την πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.1). Εάν ενδείκνυται κλινικά, η τικαγρελόρη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στις ακόλουθες ομάδες ασθενών:

- Ασθενείς με προδιάθεση για αιμορραγία (π.χ. εξαιτίας πρόσφατου τραύματος, πρόσφατης χειρουργικής επέμβασης, διαταραχών της πήξης του αίματος, ενεργής ή πρόσφατης

γαστρεντερικής αιμορραγίας). Η χρήση της τικαγρελόρης αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργό παθολογική αιμορραγία, σε εκείνους με ιστορικό ενδοκρανιακής αιμορραγίας και σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.3).

- Ασθενείς υπό ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (π.χ. μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), από του στόματος αντιπηκτικά και/ή ινωδολυτικά) εντός 24 ωρών από τη χορήγηση τικαγρελόρης.

Η μετάγγιση αιμοπεταλίων σε υγιείς εθελοντές δεν αντιστρέφει την αντιαιμοπεταλιακή δράση της τικαγρελόρης και είναι απίθανο να έχει κλινικό όφελος σε ασθενείς με αιμορραγία. Καθώς η συγχορήγηση της τικαγρελόρης με δεσμοπρεσσίνη δε μείωσε το χρόνο ροής, η δεσμοπρεσσίνη είναι απίθανο να είναι αποτελεσματική στον έλεγχο των κλινικών αιμορραγικών συμβάντων (βλέπε παράγραφο 4.5).

Αντινωδολυτική θεραπεία (αμινοκαπροϊκό οξύ ή τρανεξαμικό οξύ) και/ή θεραπεία με ανασυνδυασμένο παράγοντα VIIa μπορεί να αυξήσουν την αιμόσταση. Η τικαγρελόρη μπορεί να συνεχιστεί αφού ταυτοποιηθεί και ελεγχθεί η αιτία της αιμορραγίας.

Χειρουργική επέμβαση

Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευονται και να πληροφορούν τους ιατρούς και τους οδοντίατρους ότι λαμβάνουν τικαγρελόρη πριν από τον προγραμματισμό για οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση και πριν ληφθεί οποιοδήποτε νέο φαρμακευτικό προϊόν.

Σε ασθενείς της μελέτης PLATO που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG), η τικαγρελόρη παρουσίασε περισσότερη αιμορραγία από την κλοπιδογρέλη όταν διακόπηκε μέσα σε 1 ημέρα πριν από την χειρουργική επέμβαση, αλλά παρόμοιο ποσοστό μειζόνων αιμορραγιών σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη μετά τη διακοπή της θεραπείας 2 ή περισσότερες ημέρες πριν την χειρουργική επέμβαση (βλέπε παράγραφο 4.8). Εάν ο ασθενής πρόκειται να υποβληθεί σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση και δεν είναι επιθυμητή η αντιαιμοπεταλιακή δράση, η τικαγρελόρη πρέπει να διακόπτεται 7 ημέρες πριν τη χειρουργική επέμβαση (βλέπε παράγραφο 5.1).

Ασθενείς με προηγούμενο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Ασθενείς με ΟΣΣ και προηγούμενο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο μπορούν να λάβουν θεραπεία με τικαγρελόρη για διάστημα έως 12 μηνών (μελέτη PLATO).

Στη μελέτη PEGASUS, σε ασθενείς με ιστορικό ΕΜ δεν συμπεριελήφθησαν ασθενείς με προηγούμενο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Κατά συνέπεια, απουσία δεδομένων, δεν συνιστάται θεραπεία για διάστημα μεγαλύτερο του ενός έτους σε αυτή την κατηγορία ασθενών.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η χρήση της τικαγρελόρης αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.3). Η εμπειρία με την τικαγρελόρη σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία είναι περιορισμένη, κατά συνέπεια συνιστάται προσοχή για αυτήν την κατηγορία ασθενών (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ασθενείς σε κίνδυνο για επεισόδια βραδυκαρδίας

Εξαιτίας της παρατήρησης κυρίως ασυμπτωματικών κοιλιακών παύσεων σε μία πρώιμη κλινική μελέτη, ασθενείς σε αυξημένο κίνδυνο για επεισόδια βραδυκαρδίας (π.χ. ασθενείς χωρίς βηματοδότη που έχουν σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, 2^{ου} ή 3^{ου} βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό ή συγκοπή σχετιζόμενη με βραδυκαρδία) αποκλείστηκαν από τις κύριες μελέτες αξιολόγησης της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της τικαγρελόρης. Ως εκ τούτου, λόγω περιορισμένης κλινικής εμπειρίας, η τικαγρελόρη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε τέτοιους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.1).

Επιπλέον, πρέπει να δίνεται προσοχή όταν χορηγείται τικαγρελόρη ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επάγουν βραδυκαρδία. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν στοιχεία κλινικά σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών στη δοκιμή PLATO μετά από ταυτόχρονη χορήγηση με ένα ή

περισσότερα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επάγουν βραδυκαρδία (π.χ. 96% β-αποκλειστές, 33% αποκλειστές διαύλων ασβεστίου διλτιαζέμη και βεραπαμίλη, και 4% διγοξίνη) (βλέπε παράγραφο 4.5).

Κατά τη διάρκεια της υπομελέτης Holter στην PLATO, περισσότεροι ασθενείς είχαν κοιλιακές παύσεις ≥ 3 δευτερόλεπτα με την τικαγρελόρη από ό,τι με την κλοπιδογρέλη κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου τους. Η αύξηση των κοιλιακών παύσεων με την τικαγρελόρη, που ανιχνεύθηκαν με Holter, ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ) από ό,τι στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, αλλά όχι στον ένα μήνα υπό τικαγρελόρη ή σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη. Δεν υπήρχαν ανεπιθύμητες κλινικές επιπτώσεις σχετιζόμενες με αυτήν την διαταραχή (συμπεριλαμβανομένης της συγκοπής ή της τοποθέτησης βηματοδότη) σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών (βλέπε παράγραφο 5.1).

Δύσπνοια

Αναφέρθηκε δύσπνοια σε ασθενείς υπό θεραπεία με τικαγρελόρη. Η δύσπνοια είναι συνήθως ήπια έως μέτρια σε ένταση και συχνά υποχωρεί χωρίς να χρειάζεται διακοπή της θεραπείας. Ασθενείς με άσθμα/χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) μπορεί να έχουν αυξημένο απόλυτο κίνδυνο να εμφανίσουν δύσπνοια με την τικαγρελόρη. Η τικαγρελόρη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό άσθματος και/ή ΧΑΠ. Ο μηχανισμός δεν έχει διευκρινιστεί. Εάν ο ασθενής αναφέρει νέα, παρατεταμένη ή επιδεινωμένη δύσπνοια αυτό πρέπει να διερευνηθεί πλήρως και αν δεν είναι ανεκτή, η θεραπεία με τικαγρελόρη πρέπει να διακοπεί. Για περαιτέρω πληροφορίες βλέπε παράγραφο 4.8.

Αύξηση κρεατινίνης

Τα επίπεδα κρεατινίνης μπορεί να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τικαγρελόρη. Ο μηχανισμός δεν έχει διευκρινιστεί. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να ελέγχεται σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική. Σε ασθενείς με ΟΣΣ, συνιστάται επίσης έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας ένα μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας με τικαγρελόρη, δίνοντας ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς ≥ 75 ετών, ασθενείς με μέτρια/σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και σε εκείνους που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης (ARB).

Αύξηση ουρικού οξέος

Υπερουριχαιμία μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τικαγρελόρη (βλέπε παράγραφο 4.8). Συνιστάται προσοχή στους ασθενείς με ιστορικό υπερουριχαιμίας ή ουρικής αρθρίτιδας. Ως προληπτικό μέτρο, δεν ενθαρρύνεται η χρήση τικαγρελόρης σε ασθενείς με νεφροπάθεια από ουρικό οξύ.

Άλλα

Με βάση τη συσχέτιση που παρατηρήθηκε στην PLATO μεταξύ της δόσης συντήρησης του ΑΣΟ και της σχετικής αποτελεσματικότητας της τικαγρελόρης σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη, η συγχορήγηση της τικαγρελόρης και υψηλής δόσης συντήρησης ΑΣΟ (>300 mg) δε συνιστάται (βλέπε παράγραφο 5.1).

Πρόωρη διακοπή

Η πρόωρη διακοπή οποιασδήποτε αντιαμοπεταλιακής θεραπείας, συμπεριλαμβανομένου του Brilique, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακό (ΚΑ) θάνατο ή ΕΜ λόγω της υποκείμενης νόσου του ασθενούς. Ως εκ τούτου, η πρόωρη διακοπή της θεραπείας πρέπει να αποφεύγεται.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η τικαγρελόρη είναι κυρίως υπόστρωμα του CYP3A4 και ήπιος αναστολέας του CYP3A4. Η τικαγρελόρη είναι επίσης υπόστρωμα και ασθενής αναστολέας της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και ενδέχεται να αυξάνει την έκθεση των P-gp υποστρωμάτων.

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην τικαγρελόρη

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP3A4

Αναστολείς του CYP3A4

- Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 – Συγχορήγηση κετοκοναζόλης με τικαγρελόρη αύξησε τη C_{max} και την AUC της τικαγρελόρης κατά 2,4 και 7,3 φορές, αντίστοιχα. Η C_{max} και η AUC του δραστικού μεταβολίτη μειώθηκαν κατά 89% και 56%, αντίστοιχα. Αναμένεται άλλοι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 (κλαριθρομυκίνη, νεφαζοδόνη, ριτοναβίρη και αταζαναβίρη) να έχουν παρόμοιες επιδράσεις και κατά συνέπεια η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 με τικαγρελόρη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
- Μέτριοι αναστολείς του CYP3A4 – Συγχορήγηση διλτιαζέμης με τικαγρελόρη αύξησε τη C_{max} της τικαγρελόρης κατά 69% και την AUC κατά 2,7 φορές και μείωσε τη C_{max} του δραστικού μεταβολίτη κατά 38%, ενώ η AUC παρέμεινε αμετάβλητη. Δεν υπήρξε επίδραση της τικαγρελόρης στα επίπεδα διλτιαζέμης στο πλάσμα. Άλλοι μέτριοι αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. αμπρεναβίρη, απρεπιτάντη, ερυθρομυκίνη και φλουκοναζόλη) αναμένεται να έχουν παρόμοια επίδραση και μπορούν επίσης να συγχορηγηθούν με τικαγρελόρη.

Επαγωγείς του CYP3A

Συγχορήγηση ριφαμπικίνης με τικαγρελόρη μείωσε τη C_{max} και την AUC της τικαγρελόρης κατά 73% και 86%, αντίστοιχα. Η C_{max} του δραστικού μεταβολίτη ήταν αμετάβλητη και η AUC μειώθηκε κατά 46%, αντίστοιχα. Αναμένεται άλλοι επαγωγείς του CYP3A (π.χ. φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη και φαινοβαρβιτάλη) να μειώνουν επίσης την έκθεση στην τικαγρελόρη. Η συγχορήγηση της τικαγρελόρης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A μπορεί να μειώσει την έκθεση και την αποτελεσματικότητα της τικαγρελόρης κατά συνέπεια η ταυτόχρονη χρήση τους με τικαγρελόρη δεν ενθαρρύνεται.

Κυκλοσπορίνη (P-gr και CYP3A αναστολέας)

Η συγχορήγηση κυκλοσπορίνης (600 mg) και τικαγρελόρης αύξησε την C_{max} και την AUC της τικαγρελόρης κατά 2,3-και 2,8-φορές, αντίστοιχα. Η AUC του δραστικού μεταβολίτη αυξήθηκε κατά 32% και η C_{max} μειώθηκε κατά 15% παρουσία κυκλοσπορίνης.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ταυτόχρονη χρήση της τικαγρελόρης με άλλες δραστικές ουσίες οι οποίες επίσης είναι ισχυροί αναστολείς της P-gr και μέτριοι αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. βεραπαμίλη, κινιδίνη) τα οποία μπορεί να αυξήσουν την έκθεση στην τικαγρελόρη. Εάν ο συνδυασμός δεν μπορεί να αποφευχθεί, η ταυτόχρονη χρήση τους πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Άλλα

Κλινικές μελέτες φαρμακολογικής αλληλεπίδρασης έδειξαν ότι η συγχορήγηση τικαγρελόρης με ηπαρίνη, ενοξαπαρίνη και ΑΣΟ ή δεσμοπρεσσίνη δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της τικαγρελόρης ή στο δραστικό μεταβολίτη ή στην ADP-επαγόμενη συσσώρευση των αιμοπεταλίων σε σύγκριση με την τικαγρελόρη μόνη της. Εάν ενδείκνυται κλινικά, φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβάλλουν την αιμόσταση πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε συνδυασμό με την τικαγρελόρη.

Μετά από καθημερινή κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων χυμού γκρέιπφρουτ (3x200 ml) παρατηρήθηκε μια αύξηση της έκθεσης στην τικαγρελόρη κατά 2-φορές. Αυτό το μέγεθος της αυξημένης έκθεσης δεν αναμένεται να είναι κλινικά σημαντικό για τους περισσότερους ασθενείς.

Επιδράσεις της τικαγρελόρης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP3A4

- Σιμβαστατίνη – Συγχορήγηση τικαγρελόρης με σιμβαστατίνη αύξησε τη C_{max} της σιμβαστατίνης κατά 81% και την AUC κατά 56% και αύξησε τη C_{max} του οξέος της σιμβαστατίνης κατά 64% και την AUC κατά 52% με κάποιες μεμονωμένες αυξήσεις ίσες με 2

έως 3 φορές. Συγχορήγηση τικαγρελόρης με δόσεις σιμβαστατίνης που ξεπερνούν τα 40 mg ημερησίως μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες της σιμβαστατίνης και πρέπει να σταθμίζονται έναντι του δυνητικού οφέλους. Δεν υπήρξε επίδραση της σιμβαστατίνης στα επίπεδα της τικαγρελόρης στο πλάσμα. Η τικαγρελόρη μπορεί να έχει παρόμοιες επιδράσεις στη λοβαστατίνη. Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση της τικαγρελόρης με δόσεις σιμβαστατίνης ή λοβαστατίνης μεγαλύτερες από 40 mg.

- *Ατορβαστατίνη* – Συγχορήγηση ατορβαστατίνης και τικαγρελόρης αύξησε τη C_{max} του οξέος της ατορβαστατίνης κατά 23% και την AUC κατά 36%. Παρατηρήθηκαν παρόμοιες αυξήσεις των AUC και C_{max} για όλους τους μεταβολίτες του οξέος της ατορβαστατίνης. Αυτές οι αυξήσεις δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.
- Παρόμοια επίδραση σε άλλες στατίνες που μεταβολίζονται από το CYP3A4 δε μπορεί να αποκλειστεί. Οι ασθενείς στην PLATO που λάμβαναν τικαγρελόρη έλαβαν μία ποικιλία στατινών, χωρίς να υπάρχει ανησυχία για συσχέτιση με την ασφάλεια των στατινών στο 93% της κούρτης της PLATO που λάμβανε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Η τικαγρελόρη είναι ήπιος αναστολέας του CYP3A4. Συγχορήγηση τικαγρελόρης και υποστρωμάτων του CYP3A4 με στενό θεραπευτικό δείκτη (δηλαδή σιζαπρίδη ή αλκαλοειδή της ερυσιβάδου ούλυρας) δεν συνιστάται, καθώς η τικαγρελόρη μπορεί να αυξήσει την έκθεση σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Υποστρώματα P-gr (περιλαμβανομένων διγοξίνης, κυκλοσπορίνης)

Ταυτόχρονη χορήγηση της τικαγρελόρης αύξησε τη C_{max} της διγοξίνης κατά 75% και την AUC κατά 28%. Τα μέσα κατώτερα επίπεδα διγοξίνης αυξήθηκαν περίπου κατά 30% με συγχορήγηση τικαγρελόρης, με ορισμένες μεμονωμένες μέγιστες αυξήσεις έως 2 φορές. Παρουσία διγοξίνης, η C_{max} και η AUC της τικαγρελόρης και του δραστικού μεταβολίτη της δεν επηρεάστηκαν. Ως εκ τούτου, συνιστάται κατάλληλη κλινική και/ή εργαστηριακή παρακολούθηση όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με τικαγρελόρη φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό δείκτη που εξαρτώνται από την P-gr, όπως η διγοξίνη.

Δεν υπάρχει καμία επίδραση της τικαγρελόρης στα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στο αίμα. Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της τικαγρελόρης σε άλλα υποστρώματα της P-gr.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2C9

Συγχορήγηση της τικαγρελόρης με τολβουταμίδη δεν μετέβαλε τα επίπεδα πλάσματος κανενός από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα, γεγονός το οποίο υποδηλώνει ότι η τικαγρελόρη δεν είναι αναστολέας του CYP2C9 και είναι απίθανο να μεταβάλει το μεταβολισμό φαρμάκων που μεταβολίζονται μέσω του CYP2C9 όπως η βαρφαρίνη και η τολβουταμίδη.

Από του στόματος αντισυλληπτικά

Συγχορήγηση της τικαγρελόρης με λεβονοργεστρέλη και αιθυνιλοιστραδιόλη αύξησε την έκθεση στην αιθυνιλοιστραδιόλη περίπου κατά 20% αλλά δε μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της λεβονοργεστρέλης. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική επίδραση στην αποτελεσματικότητα των από του στόματος αντισυλληπτικών όταν η λεβονοργεστρέλη και η αιθυνιλοιστραδιόλη συγχορηγούνται με τικαγρελόρη.

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επάγουν βραδυκαρδία

Λόγω της παρατήρησης κυρίως ασυμπτωματικών κοιλιακών παύσεων και βραδυκαρδίας, πρέπει να δίνεται προσοχή όταν χορηγείται τικαγρελόρη ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επάγουν βραδυκαρδία (βλέπε παράγραφο 4.4). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις κλινικά σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών στη δοκιμή PLATO μετά από ταυτόχρονη χορήγηση με ένα ή περισσότερα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επάγουν βραδυκαρδία (π.χ. 96% β-αποκλειστές, 33% αποκλειστές διαύλων ασβεστίου διλτιαζέμη και βεραπαμίλη, και 4% διγοξίνη).

Άλλη ταυτόχρονη θεραπεία

Σε κλινικές μελέτες, η τικαγρελόρη χορηγήθηκε συχνά με ΑΣΟ, αναστολείς αντλίας πρωτονίων, στατίνες, β-αποκλειστές, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ) και

ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης σύμφωνα με την ανάγκη της συνυπάρχουσας κατάστασης για μακροχρόνια χρήση και επίσης με ηπαρίνη, ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους και ενδοφλέβιους GpIIb/IIIa αναστολείς για μικρά διαστήματα (βλέπε παράγραφο 5.1). Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις κλινικά σημαντικών ανεπιθύμητων αλληλεπιδράσεων με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Η συγχορήγηση της τικαγρελόρης με ηπαρίνη, ενοξαπαρίνη ή δεσμοπρεσσίνη δεν είχε επίδραση στον προσδιορισμό του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT), του ενεργοποιημένου χρόνου πήξης (ACT) ή του παράγοντα Χα. Ωστόσο, λόγω των δυναμικών φαρμακοδυναμικών αλληλεπιδράσεων, πρέπει να δίνεται προσοχή στην ταυτόχρονη χορήγηση της τικαγρελόρης με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι μεταβάλλουν την αιμόσταση.

Λόγω αναφορών σε ανωμαλίες δερματικής αιμορραγίας με SSRIs (π.χ. παροξετίνη, σετραλίνη και σιταλοπράμη), συνιστάται προσοχή όταν χορηγούνται SSRIs με τικαγρελόρη καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για αιμορραγία.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα ώστε να αποφύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τικαγρελόρη.

Κύηση

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της τικαγρελόρης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Η τικαγρελόρη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα από ζώα έχουν δείξει ότι η τικαγρελόρη και οι δραστικοί μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος για τα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να ληφθεί απόφαση για τη διακοπή του θηλασμού ή τη διακοπή/αποχή από τη θεραπεία με τικαγρελόρη λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Η τικαγρελόρη δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα σε αρσενικά και θηλυκά ζώα (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η τικαγρελόρη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τικαγρελόρη, έχουν αναφερθεί ζάλη και σύγχυση. Ως εκ τούτου, ασθενείς που εμφανίζουν αυτά τα συμπτώματα θα πρέπει να είναι προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το προφίλ ασφάλειας της τικαγρελόρης αξιολογήθηκε σε δύο μεγάλες δοκιμές εκβάσεων φάσης 3 (PLATO και PEGASUS) στις οποίες συμπεριελήφθησαν περισσότεροι από 39.000 ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.1).

Στη μελέτη PLATO, οι ασθενείς υπό θεραπεία με τικαγρελόρη είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διακοπής λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων έναντι της κλοπιδογρέλης (7,4% έναντι 5,4%). Στη μελέτη PEGASUS, οι ασθενείς υπό θεραπεία με τικαγρελόρη είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διακοπής λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ΑΣΟ

(16,1% για την τικαγρελόρη 60 mg με ΑΣΟ έναντι 8,5% για τη μονοθεραπεία με ΑΣΟ). Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ασθενών που έλαβαν τικαγρελόρη ήταν αιμορραγία και δύσπνοια (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν προσδιοριστεί μετά από μελέτες ή έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία της τικαγρελόρης (Πίνακας 1).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται σύμφωνα με την Κατηγορία Οργανικού Συστήματος του MedDRA. Εντός κάθε Κατηγορίας Οργανικού Συστήματος οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ταξινομημένες ανά κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται σύμφωνα με την ακόλουθη συνθήκη: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες ανά συχνότητα και κατηγορία οργανικού συστήματος

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)			Αιμορραγίες όγκου ^α
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αιμορραγίες εξ αιματολογικής διαταραχής ^β		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία περιλαμβανομένου αγγειοοιδήματος ^γ
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπερουριχαιμία ^δ	Ουρική Αρθρίτιδα	
Ψυχιατρικές διαταραχές			Σύγχυση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Ζάλη, Συγκοπή, Κεφαλαλγία	Ενδοκρανιακή αιμορραγία
Οφθαλμικές διαταραχές			Αιμορραγία του οφθαλμού ^ε
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Ίλιγγος	Αιμορραγία ωτός
Αγγειακές διαταραχές		Υπόταση	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια	Αιμορραγίες του αναπνευστικού συστήματος ^{στ}	

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα ^ζ , Διάρροια, Ναυτία, Δυσπεψία, Δυσκοιλιότητα	Οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Υποδόρια ή δερματική αιμορραγία ^η , Εξάνθημα, Κνησμός	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Μυϊκές αιμορραγίες ^θ
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Αιμορραγία των ουροφόρων οδών ^ι	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Αιμορραγίες αναπαραγωγικού συστήματος ^{ια}
Παρακλινικές εξετάσεις		Κρεατινίνη αίματος αυξημένη ^δ	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Αιμορραγία μετά από επέμβαση, Μετατραυματικές αιμορραγίες ^{ιβ}	

^α π.χ. αιμορραγία οφειλόμενη σε καρκίνο ουροδόχου κύστης, καρκίνο στομάχου, καρκίνο παχέος εντέρου

^β π.χ. αυξημένη τάση εκχυμώσεων, αυθόρμητο αιμάτωμα, αιμορραγική διάθεση

^γ Εντοπίστηκε κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία

^δ Οι συχνότητες προέκυψαν από εργαστηριακές παρατηρήσεις (Αυξήσεις ουρικού οξέος σε >άνώτερο φυσιολογικό όριο, έναντι της αρχικής τιμής κάτω από ή εντός του εύρους αναφοράς. Αυξήσεις κρεατινίνης >50% από την αρχική τιμή) και όχι την αδρή συχνότητα αναφορών ανεπιθύμητων συμβάντων

^ε π.χ. αιμορραγία του επιπεφυκότα, του αμφιβληστροειδούς, ενδοφθάλμια αιμορραγία

^{στ} π.χ. επίσταξη, αιμόπτυση

^ζ π.χ. ουλορραγία, αιμορραγία του ορθού, αιμορραγία γαστρικού έλκους

^η π.χ. εκχύμωση, δερματική αιμορραγία, πετέχειες

^θ π.χ. αίμαθρο, μυϊκή αιμορραγία

^ι π.χ. αιματοουρία, αιμορραγική κυστίτιδα

^{ια} π.χ. κολπική αιμορραγία, αιματοσπερμία, μετεμμηνοπαυσιακή αιμορραγία

^{ιβ} π.χ. μώλωπας, μετατραυματικό αιμάτωμα, μετατραυματική αιμορραγία

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αιμορραγία

Ευρήματα αναφορικά με αιμορραγικά επεισόδια στην PLATO

Τα συνολικά αποτελέσματα της επίπτωσης αιμορραγίας στη μελέτη PLATO παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2 – Ανάλυση των συνολικών αιμορραγιών, εκτιμήσεις Kaplan-Meier στους 12 μήνες (PLATO)

	Τικαγρελόρη 90 mg δις	Κλοπιδογρέλη	Τιμή p*
--	--------------------------	--------------	---------

	ημερησίως N=9235	N=9186	
Συνολικές Μείζονες κατά PLATO	11,6	11,2	0,4336
Μείζονες Θανατηφόρες/Απειλητικές για τη ζωή κατά PLATO	5,8	5,8	0,6988
Μείζονες μη σχετιζόμενες με CABG κατά PLATO	4,5	3,8	0,0264
Μείζονες μη σχετιζόμενες με διαδικασίες κατά PLATO	3,1	2,3	0,0058
Συνολικές Μείζονες + Ελάσσονες κατά PLATO	16,1	14,6	0,0084
Μείζονες + ελάσσονες μη σχετιζόμενες με διαδικασίες κατά PLATO	5,9	4,3	<0,0001
Μείζονες κατά TIMI	7,9	7,7	0,5669
Μείζονες + Ελάσσονες κατά TIMI	11,4	10,9	0,3272

Ορισμοί κατηγοριών αιμορραγίας

Μείζων Θανατηφόρα/Απειλητική για τη ζωή Αιμορραγία: Κλινικά εμφανής με >50 g/L μείωση της αιμοσφαιρίνης ή μετάγγιση ≥ 4 μονάδων ερυθροκυττάρων, ή θανατηφόρα, ή ενδοκρανιακή, ή ενδοπερικαρδιακή με καρδιακό επιπωματισμό, ή με υποογκαιμική καταπληξία ή σοβαρή υπόταση που απαιτεί παράγοντες αύξησης της πίεσης του αίματος ή χειρουργική επέμβαση.

Μείζων Άλλη: Κλινικά εμφανής με 30-50 g/L μείωση της αιμοσφαιρίνης ή μετάγγιση 2-3 μονάδων ερυθροκυττάρων, ή προκαλούσα σημαντική ανικανότητα.

Ελάσσων Αιμορραγία: Απαιτεί ιατρική παρέμβαση προκειμένου να σταματήσει ή να αντιμετωπιστεί η αιμορραγία.

Μείζων αιμορραγία κατά TIMI: Κλινικά εμφανής με >50 g/L μείωση της αιμοσφαιρίνης ή ενδοκρανιακή αιμορραγία.

Ελάσσων αιμορραγία κατά TIMI: Κλινικά εμφανής με 30-50 g/L μείωση της αιμοσφαιρίνης.

*η τιμή p υπολογίσθηκε από μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox με την ομάδα θεραπείας ως τη μοναδική ερμηνευτική (ανεξάρτητη) μεταβλητή

Η τικαγρελόρη και η κλοπιδογρέλη δε διέφεραν στο ποσοστό της Μείζονος Θανατηφόρας/Απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας κατά PLATO, της συνολικής Μείζονος αιμορραγίας κατά PLATO, της Μείζονος αιμορραγίας κατά TIMI ή της Ελάσσονος αιμορραγίας κατά TIMI (Πίνακας 2). Ωστόσο, εμφανίστηκαν περισσότερες συνδυασμένες κατά PLATO Μείζονες + Ελάσσονες αιμορραγίες με την τικαγρελόρη σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη. Λίγοι ασθενείς στην PLATO είχαν θανατηφόρα αιμορραγία: 20 (0,2%) για την τικαγρελόρη και 23 (0,3%) για την κλοπιδογρέλη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η ηλικία, το φύλο, το βάρος σώματος, η φυλή, η γεωγραφική περιοχή, οι συνυπάρχουσες καταστάσεις, η συγχρηγούμενη θεραπεία και το ιατρικό ιστορικό, συμπεριλαμβανομένου προηγούμενου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, δεν προέβλεψαν ούτε τη συνολική, ούτε τη μη σχετιζόμενη με διαδικασίες κατά PLATO Μείζονα αιμορραγία. Έτσι, καμία συγκεκριμένη ομάδα δεν αναγνωρίστηκε υπό κίνδυνο για καμία υποομάδα αιμορραγίας.

Αιμορραγία σχετιζόμενη με αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG):

Στη μελέτη PLATO, το 42% από τους 1584 ασθενείς (12% της κοόρτης) που υποβλήθηκαν σε CABG είχαν Μείζονα Θανατηφόρα/Απειλητική για τη ζωή αιμορραγία κατά PLATO χωρίς διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Θανατηφόρα αιμορραγία σχετιζόμενη με CABG παρουσιάστηκε σε 6 ασθενείς σε κάθε θεραπευτική ομάδα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αιμορραγία μη σχετιζόμενη με αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) και μη σχετιζόμενη με διαδικασίες:

Η τικαγρελόρη και η κλοπιδογρέλη δεν διέφεραν στη μη σχετιζόμενη με CABG, κατά PLATO Μείζονα Θανατηφόρα/Απειλητική για τη ζωή αιμορραγία, αλλά η κατά PLATO οριζόμενη Συνολική Μείζονα, η Μείζων κατά TIMI και η Μείζων + Ελάσσων κατά TIMI αιμορραγία ήταν πιο συχνές με την τικαγρελόρη. Ομοίως, όταν αφαιρέθηκαν όλες οι σχετιζόμενες με διαδικασίες αιμορραγίες, περισσότερες αιμορραγίες παρουσιάστηκαν με την τικαγρελόρη από ό,τι με την κλοπιδογρέλη (Πίνακας 2). Η διακοπή της θεραπείας εξαιτίας της μη σχετιζόμενης με διαδικασίες αιμορραγίας ήταν πιο συχνή για την τικαγρελόρη (2,9%) από ό,τι για την κλοπιδογρέλη (1,2%, $p < 0,001$).

Ενδοκρανιακή αιμορραγία:

Υπήρξαν πιο πολλές μη σχετιζόμενες με διαδικασίες ενδοκρανιακές αιμορραγίες με την τικαγρελόρη (n=27 αιμορραγίες σε 26 ασθενείς, 0,3%) από ό,τι με την κλοπιδογρέλη (n=14 αιμορραγίες, 0,2%), από τις οποίες 11 αιμορραγίες με τικαγρελόρη και 1 με κλοπιδογρέλη ήταν θανατηφόρες. Δεν υπήρχε διαφορά στις συνολικές θανατηφόρες αιμορραγίες.

Ευρήματα σχετιζόμενα με αιμορραγικά επεισόδια στη μελέτη PEGASUS

Η συνολική έκβαση των αιμορραγικών επεισοδίων στη μελέτη PEGASUS παρουσιάζεται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3 – Ανάλυση συνολικών αιμορραγιών, εκτιμήσεις Kaplan-Meier στους 36 μήνες (PEGASUS)

	Τικαγρελόρη 60 mg δις ημερησίως + ΑΣΟ N=6958		Μονοθεραπεία ΑΣΟ N=6996	
Τελικά Σημεία Ασφάλειας	KM%	Αναλογία Κινδύνου (95% CI)	KM%	Τιμή p
Κατηγορίες αιμορραγιών κατά TIMI				
Μείζονες κατά TIMI	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	<0,0001
Θανατηφόρες	0,3	1,00 (0,44, 2,27)	0,3	1,0000
ICH	0,6	1,33 (0,77, 2,31)	0,5	0,3130
Άλλες Μείζονες κατά TIMI	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	<0,0001
Μείζονες ή Ελάσσονες κατά TIMI	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	<0,0001
Μείζονες ή Ελάσσονες ή που Απαιτούν ιατρική φροντίδα κατά TIMI	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	<0,0001
Κατηγορίες αιμορραγιών κατά PLATO				
Μείζονες κατά PLATO	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	<0,0001
Θανατηφόρες/Απειλητικές για τη ζωή	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	<0,0001
Άλλες Μείζονες κατά PLATO	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	<0,0001
Μείζονες ή Ελάσσονες κατά PLATO	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	<0,0001

Ορισμοί κατηγοριών αιμορραγίας

Μείζων αιμορραγία κατά TIMI: Θανατηφόρα αιμορραγία, Ή οποιαδήποτε ενδοκρανιακή αιμορραγία, Ή κλινικά εμφανή σημεία αιμορραγίας συσχετιζόμενα με πτώση της αιμοσφαιρίνης (Hgb) >50 g/L, ή εάν δεν είναι διαθέσιμη η τιμή Hgb, πτώση του αιματοκρίτη (Hct) κατά 15%.

Θανατηφόρα: αιμορραγικό επεισόδιο που επέφερε άμεσα τον θάνατο εντός 7 ημερών.

ICH: Ενδοκρανιακή αιμορραγία.

Άλλη Μείζων κατά TIMI: Μη θανατηφόρα μη ενδοκρανιακή Μείζων αιμορραγία κατά TIMI.

Ελάσσων κατά TIMI: Κλινικά εμφανής με μείωση της αιμοσφαιρίνης κατά 30-50 g/L.

TIMI που Απαιτεί ιατρική φροντίδα: Απαιτεί παρέμβαση, Ή προκαλεί νοσηλεία, Ή ανάγκη άμεσης αξιολόγησης.

Μείζων Θανατηφόρα/απειλητική για τη ζωή κατά PLATO: Θανατηφόρα αιμορραγία, Ή οποιαδήποτε ενδοκρανιακή αιμορραγία, Ή ενδοπερικαρδιακή με καρδιακό επιπωματισμό, Ή με υποογκαιμική καταπληξία ή σοβαρή υπόταση που απαιτεί παράγοντες που αυξάνουν την πίεση/ινοτρόπα ή χειρουργική επέμβαση Ή είναι κλινικά εμφανής με μείωση της

αιμοσφαιρίνης κατά >50 g/L ή μετάγγιση ≥ 4 μονάδων ερυθροκυττάρων.

Άλλη Μείζων κατά PLATO: Προκαλούσα σημαντική ανικανότητα, Ή κλινικά εμφανής με 30-50 g/L μείωση της αιμοσφαιρίνης, Ή μετάγγιση 2-3 μονάδων ερυθροκυττάρων.

Ελάσσων κατά PLATO: Απαιτεί ιατρική παρέμβαση προκειμένου να σταματήσει ή να αντιμετωπιστεί η αιμορραγία.

Στη μελέτη PEGASUS, η συχνότητα της Μείζονος αιμορραγίας κατά TIMI για την τικαγρελόρη 60 mg δις ημερησίως ήταν υψηλότερη απ' ό,τι για τη μονοθεραπεία με ΑΣΟ. Δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος για θανατηφόρα αιμορραγία και παρατηρήθηκε μόνο μια μικρή αύξηση σε ενδοκρανιακές αιμορραγίες, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ΑΣΟ. Υπήρξαν λίγα θανατηφόρα αιμορραγικά επεισόδια στη μελέτη, 11 (0,3%) για την τικαγρελόρη 60 mg και 12 (0,3%) για τη μονοθεραπεία με ΑΣΟ. Ο παρατηρούμενος αυξημένος κίνδυνος Μείζονος αιμορραγίας κατά TIMI με την τικαγρελόρη 60 mg οφειλόταν κυρίως σε υψηλότερη συχνότητα των Άλλων Μειζόνων κατά TIMI αιμορραγιών οδηγούμενων από συμβάντα στην Κατηγορία Οργανικού Συστήματος του γαστρεντερικού.

Αυξημένες μορφές αιμορραγίας παρόμοιες με τις Μείζονες κατά TIMI παρατηρήθηκαν για τις κατηγορίες αιμορραγιών Μειζόνων ή Ελασσόνων κατά TIMI, Μειζόνων κατά PLATO και Μειζόνων ή Ελασσόνων κατά PLATO (βλέπε Πίνακα 3). Η διακοπή της θεραπείας λόγω αιμορραγίας ήταν συχνότερη με την τικαγρελόρη 60 mg έναντι της μονοθεραπείας με ΑΣΟ (6,2% και 1,5% αντίστοιχα). Η πλειονότητα αυτών των αιμορραγιών ήταν μικρότερης σοβαρότητας (κατηγοριοποιήθηκαν ως TIMI που Απαιτούν ιατρική θεραπεία), π.χ. επίσταξη, μώλωπες και αιματώματα.

Το προφίλ αιμορραγιών της τικαγρελόρης 60 mg ήταν σταθερό σε διάφορες προκαθορισμένες υποομάδες (π.χ. ανά ηλικία, φύλο, βάρος, φυλή, γεωγραφική περιοχή, συνοδές παθήσεις, ταυτόχρονη θεραπεία και ιατρικό ιστορικό) για αιμορραγίες Μείζονες κατά TIMI, Μείζονες ή Ελάσσονες κατά TIMI και Μείζονες κατά PLATO.

Ενδοκρανιακή αιμορραγία:

Αυτόματες ενδοκρανιακές αιμορραγίες αναφέρθηκαν σε παρόμοια ποσοστά για την τικαγρελόρη 60 mg και τη μονοθεραπεία με ΑΣΟ (n=13, 0,2% και στις δύο θεραπευτικές ομάδες).

Μετατραυματικές και σχετιζόμενες με διαδικασίες ενδοκρανιακές αιμορραγίες έδειξαν μικρή αύξηση με τη θεραπεία τικαγρελόρης 60 mg, (n=15, 0,2%) έναντι της μονοθεραπείας με ΑΣΟ (N=10, 0,1%). Υπήρξαν 6 θανατηφόρες ενδοκρανιακές αιμορραγίες με την τικαγρελόρη 60 mg και 5 θανατηφόρες ενδοκρανιακές αιμορραγίες με τη μονοθεραπεία με ΑΣΟ. Η συχνότητα εμφάνισης ενδοκρανιακής αιμορραγίας ήταν χαμηλή και στις δύο ομάδες θεραπείας δεδομένης της σημαντικής συννοσηρότητας και των ΚΑ παραγόντων κινδύνου στον υπό μελέτη πληθυσμό.

Δύσπνοια

Δύσπνοια, μία αίσθηση δυσκολίας στην αναπνοή, έχει αναφερθεί από ασθενείς υπό θεραπεία με τικαγρελόρη. Στη μελέτη PLATO τα ανεπιθύμητα συμβάντα δύσπνοιας (δύσπνοια, δύσπνοια κατά την ηρεμία, δύσπνοια μετά από κόπωση, δύσπνοια παροξυσμική νυχτερινή και νυχτερινή δύσπνοια), όταν συνδυάστηκαν, αναφέρθηκαν από το 13,8% των ασθενών υπό θεραπεία με τικαγρελόρη και από το 7,8% των ασθενών υπό θεραπεία με κλοπιδογρέλη. Στο 2,2% των ασθενών που έλαβαν τικαγρελόρη και στο 0,6% εκείνων που έλαβαν κλοπιδογρέλη οι ερευνητές θεώρησαν ότι η δύσπνοια σχετίζεται αιτιολογικά με τη θεραπεία στη μελέτη PLATO, ενώ λίγα περιστατικά ήταν σοβαρά (0,14% τικαγρελόρη και 0,02% κλοπιδογρέλη), (βλέπε παράγραφο 4.4). Τα περισσότερα αναφερθέντα συμπτώματα δύσπνοιας ήταν ήπια έως μέτρια σε ένταση και τα περισσότερα αναφέρθηκαν ως ένα μονήρες επεισόδιο αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας.

Σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη, οι ασθενείς με άσθμα/ΧΑΠ υπό θεραπεία με τικαγρελόρη μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μη σοβαρής δύσπνοιας (3,29% τικαγρελόρη έναντι 0,53% κλοπιδογρέλη) και σοβαρής δύσπνοιας (0,38% τικαγρελόρη έναντι 0,00% κλοπιδογρέλη). Σε απόλυτους όρους, ο κίνδυνος ήταν υψηλότερος από το συνολικό πληθυσμό της PLATO. Η τικαγρελόρη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό άσθματος και/ή ΧΑΠ (βλέπε παράγραφο 4.4).

Περίπου το 30% των επεισοδίων υποχώρησαν μέσα σε 7 ημέρες. Η μελέτη PLATO συμπεριέλαβε

ασθενείς που είχαν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ΧΑΠ ή άσθμα στην έναρξη. Αυτοί οι ασθενείς και οι ηλικιωμένοι ήταν πιο πιθανό να αναφέρουν δύσπνοια. Στην περίπτωση της τικαγρελόρης, το 0,9% των ασθενών διέκοψε το φάρμακο της μελέτης λόγω δύσπνοιας, σε σύγκριση με το 0,1% που λάμβανε κλοπιδογρέλη. Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης δύσπνοιας με την τικαγρελόρη δε σχετίζεται με νέα ή επιδεινούμενη καρδιακή ή πνευμονική νόσο (βλέπε παράγραφο 4.4). Η τικαγρελόρη δεν επηρεάζει τις δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας.

Στη μελέτη PEGASUS αναφέρθηκε δύσπνοια στο 14,2% των ασθενών που έλαβαν τικαγρελόρη 60 mg δις ημερησίως και στο 5,5% των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με ΑΣΟ. Όπως στην PLATO, η συχνότερα αναφερόμενη δύσπνοια ήταν ήπιας έως μέτριας έντασης (βλέπε παράγραφο 4.4). Οι ασθενείς οι οποίοι ανέφεραν δύσπνοια έτειναν να είναι μεγαλύτεροι σε ηλικία και είχαν συχνότερα δύσπνοια, ΧΑΠ ή άσθμα κατά την έναρξη.

Παρακλινικές εξετάσεις

Αυξήσεις ουρικού οξέος: Στη μελέτη PLATO, το ουρικό οξύ στον ορό αυξήθηκε σε επίπεδα υψηλότερα από το ανώτερο φυσιολογικό όριο στο 22% των ασθενών που λάμβαναν τικαγρελόρη σε σύγκριση με το 13% των ασθενών που λάμβαναν κλοπιδογρέλη. Τα αντίστοιχα ποσοστά στην PEGASUS ήταν 9,1%, 8,8% και 5,5% για την τικαγρελόρη 90 mg, 60 mg και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Η μέση τιμή των επιπέδων του ουρικού οξέος στον ορό αυξήθηκε περίπου κατά 15% με την τικαγρελόρη σε σύγκριση με περίπου κατά 7,5% με την κλοπιδογρέλη και μετά τη διακοπή της θεραπείας, μειώθηκε περίπου κατά 7% για την τικαγρελόρη αλλά δεν παρατηρήθηκε μείωση για την κλοπιδογρέλη. Στη μελέτη PEGASUS, διαπιστώθηκε αναστρέψιμη αύξηση της μέσης τιμής των επιπέδων ουρικού οξέος στον ορό κατά 6,3% και 5,6% για την τικαγρελόρη 90 mg και 60 mg, αντίστοιχα, συγκριτικά με μείωση κατά 1,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στη μελέτη PLATO, η συχνότητα εμφάνισης ουρικής αρθρίτιδας ήταν 0,2% για την τικαγρελόρη έναντι 0,1% για την κλοπιδογρέλη. Οι αντίστοιχες συχνότητες για την ουρική αρθρίτιδα στη μελέτη PEGASUS ήταν 1,6%, 1,5% και 1,1% για την τικαγρελόρη 90 mg, 60 mg και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η τικαγρελόρη είναι καλά ανεκτή σε εφάπαξ δόσεις μέχρι και 900 mg. Η γαστρεντερική τοξικότητα ήταν δόσοπεριοριστική σε μία μελέτη αύξησης της εφάπαξ δόσης. Άλλες κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν με την υπερδοσολογία περιλαμβάνουν δύσπνοια και κοιλιακές παύσεις (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα μπορούσαν να εμφανιστούν οι ανωτέρω πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και θα πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση παρακολούθησης με ηλεκτροκαρδιογράφημα.

Επί του παρόντος δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για να αναστρέψει τις επιδράσεις της τικαγρελόρης, και η τικαγρελόρη δεν αναμένεται να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση (βλέπε παράγραφο 4.4). Η θεραπεία της υπερδοσολογίας πρέπει να ακολουθεί τις καθιερωμένες τοπικές ιατρικές πρακτικές. Η αναμενόμενη επίδραση της υπερβολικής δόσης τικαγρελόρης είναι η παρατεταμένη διάρκεια του αιμορραγικού κινδύνου που σχετίζεται με την αναστολή των αιμοπεταλίων. Η μετάγγιση αιμοπεταλίων είναι απίθανο να έχει κλινικό όφελος σε ασθενείς με αιμορραγία (βλέπε παράγραφο 4.4). Αν παρουσιαστεί αιμορραγία, πρέπει να ληφθούν άλλα κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολείς της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων εξαιρουμένης της ηπαρίνης, κωδικός ATC: B01AC24

Μηχανισμός δράσης

Το Brilique περιέχει τικαγρελόρη, μέλος της χημικής τάξης των κυκλοπεντυλοτριαζολοπυριμιδινών (CPTP), η οποία είναι από του στόματος, άμεσης δράσης, εκλεκτικός και αναστρέψιμο συνδεδεμένος ανταγωνιστής του υποδοχέα P2Y₁₂ και η οποία εμποδίζει τη μεσολαβούμενη από το ADP και εξαρτώμενη από τον P2Y₁₂ ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Η τικαγρελόρη δεν εμποδίζει τη σύνδεση του ADP, αλλά όταν συνδέεται με τον P2Y₁₂ υποδοχέα εμποδίζει την επαγόμενη από το ADP μεταγωγή σήματος. Καθώς τα αιμοπετάλια συμμετέχουν στην έναρξη και/ή την εξέλιξη των θρομβωτικών επιλοκών της αθηροσκληρωτικής νόσου, η αναστολή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο ΚΑ επεισοδίων, όπως ο θάνατος, το ΕΜ ή το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Επίσης η τικαγρελόρη αυξάνει τα τοπικά επίπεδα της ενδογενούς αδενοσίνης αναστέλλοντας το μεταφορέα εξισορρόπησης συγκεντρώσεων νουκλεοσιδίων-1 (ENT-1).

Η τικαγρελόρη έχει τεκμηριωθεί ότι αυξάνει τις ακόλουθες επαγόμενες από την αδενοσίνη επιδράσεις σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με ΟΣΣ: αγγειοδιαστολή (μετρούμενη από τις αυξήσεις της στεφανιαίας ροής του αίματος σε υγιείς εθελοντές και ασθενείς με ΟΣΣ, κεφαλαλγία), αναστολή των αιμοπεταλίων (σε ολικό αίμα ανθρώπου *in vitro*) και δύσπνοια. Ωστόσο, η σχέση μεταξύ των παρατηρούμενων αυξήσεων της αδενοσίνης και των κλινικών εκβάσεων (π.χ.: νοσηρότητα-θνησιμότητα) δεν έχει διευκρινιστεί σαφώς.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Έναρξη της δράσης

Σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο (ΣΝ) υπό θεραπεία με ΑΣΟ, η τικαγρελόρη επιδεικνύει ταχεία έναρξη της φαρμακολογικής δράσης όπως επιδεικνύεται από τη μέση αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων για την τικαγρελόρη στη 0,5 ώρα μετά από 180 mg δόση φόρτισης κατά περίπου 41%, με μέγιστη αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων 89% στις 2-4 ώρες μετά τη δόση, η οποία διατηρείται μεταξύ 2-8 ωρών. Το 90% των ασθενών είχε τελικό βαθμό αναστολής της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων >70% εντός 2 ωρών μετά τη δόση.

Παρέλευση της δράσης

Εάν προγραμματίζεται επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, ο κίνδυνος αιμορραγίας με τικαγρελόρη είναι αυξημένος σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη, όταν διακόπτεται μέσα σε λιγότερο από 96 ώρες πριν από την επέμβαση.

Δεδομένα αλλαγής θεραπείας

Η αλλαγή θεραπείας από κλοπιδογρέλη 75 mg σε τικαγρελόρη 90 mg δις ημερησίως έχει ως αποτέλεσμα απόλυτη αύξηση της Αναστολής της Συσσώρευσης των Αιμοπεταλίων κατά 26,4% και η αλλαγή από τικαγρελόρη σε κλοπιδογρέλη έχει ως αποτέλεσμα απόλυτη μείωση της Αναστολής της Συσσώρευσης των Αιμοπεταλίων κατά 24,5%. Οι ασθενείς μπορούν να αλλάξουν θεραπεία από κλοπιδογρέλη σε τικαγρελόρη χωρίς διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής δράσης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η κλινική τεκμηρίωση για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της τικαγρελόρης προκύπτει από δύο δοκιμές φάσης 3:

- Τη μελέτη PLATO [PLA_Telet Inhibition and Patient Outcomes], μια σύγκριση της τικαγρελόρης έναντι της κλοπιδογρέλης, όπου και οι δύο χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με ΑΣΟ και άλλη καθιερωμένη θεραπεία.

- Τη μελέτη PEGASUS TIMI-54 [PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary S_yndrome Patients], μια σύγκριση της τικαγρελόρης σε συνδυασμό με ΑΣΟ έναντι μονοθεραπείας με ΑΣΟ.

Μελέτη PLATO (Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομα)

Η μελέτη PLATO συμπεριέλαβε 18.624 ασθενείς οι οποίοι παρουσιάστηκαν εντός 24 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων ασταθούς στηθάγχης (UA), εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (NSTEMI) ή εμφράγματος του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST (STEMI), και οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν αρχικά φαρμακευτικά ή με διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) ή με CABG.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Συγχορηγούμενη καθημερινά με ΑΣΟ, η τικαγρελόρη 90 mg δύο φορές ημερησίως ήταν ανώτερη των 75 mg ημερησίως κλοπιδογρέλης στην πρόληψη του σύνθετου καταληκτικού σημείου ΚΑ θανάτου, ΕΜ ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου με τη διαφορά να διαμορφώνεται από τους ΚΑ θανάτους και το ΕΜ. Οι ασθενείς έλαβαν δόση φόρτισης 300 mg κλοπιδογρέλης (πιθανόν 600 mg αν υποβλήθηκαν σε PCI) ή 180 mg τικαγρελόρης.

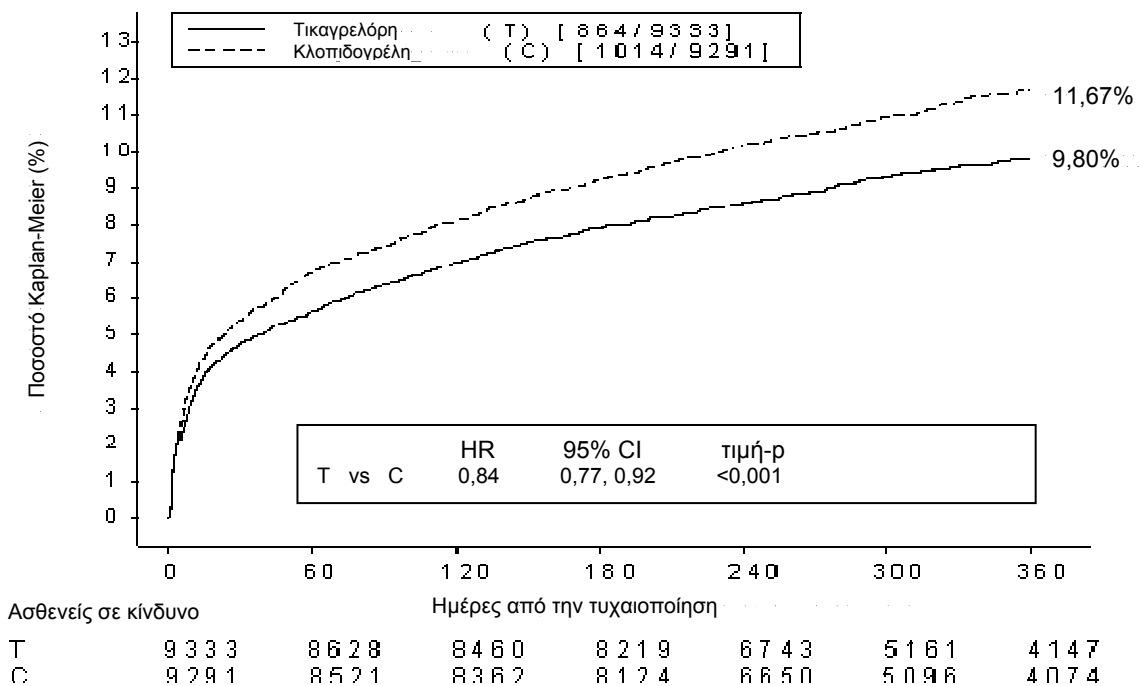
Το αποτέλεσμα εμφανίστηκε νωρίς (μείωση του απόλυτου κινδύνου [ARR] 0,6% και μείωση του σχετικού κινδύνου [RRR] 12% στις 30 ημέρες), με σταθερή επίδραση της θεραπείας για όλο το διάστημα των 12-μηνών, οδηγώντας σε ARR 1,9% το χρόνο με RRR 16%. Αυτό υποδηλώνει ότι η σωστή προσέγγιση, απαιτεί θεραπεία ασθενών με τικαγρελόρη 90 mg δύο φορές ημερησίως για 12 μήνες (βλέπε παράγραφο 4.2). Η θεραπεία 54 ασθενών με ΟΣΣ με τικαγρελόρη αντί για κλοπιδογρέλη θα αποτρέψει 1 αθηροθρομβωτικό σύμβαμα, η δε θεραπεία 91 ασθενών θα αποτρέψει 1 ΚΑ θάνατο (βλέπε Σχήμα 1 και Πίνακα 4).

Το αποτέλεσμα της θεραπείας με τικαγρελόρη έναντι της κλοπιδογρέλης παραμένει το ίδιο για πολλές υποομάδες ασθενών συμπεριλαμβανομένου του βάρους, του φύλου, του ιατρικού ιστορικού για σακχαρώδη διαβήτη, του παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου ή του μη αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ή της επαναγγείωσης, των συγχορηγούμενων θεραπειών που περιλαμβάνουν ηπαρίνη, GrIIb/IIIa αναστολείς και αναστολείς αντλίας πρωτονίων (βλέπε παράγραφο 4.5) όπως και της τελικής διάγνωσης του ενδεικτικού συμβάντος (STEMI, NSTEMI ή UA) καθώς και της επιδιωκόμενης θεραπευτικής πορείας κατά την τυχαιοποίηση (επεμβατική ή φαρμακευτική).

Μία ασθενώς σημαντική αλληλεπίδραση παρατηρήθηκε με βάση την περιοχή, όπου ενώ η αναλογία κινδύνου (HR) για το κύριο καταληκτικό σημείο είναι υπέρ της τικαγρελόρης για τον υπόλοιπο κόσμο, είναι υπέρ της κλοπιδογρέλης στη Βόρειο Αμερική, η οποία αντιπροσωπεύει περίπου το 10% του συνολικού πληθυσμού που μελετήθηκε (τιμή p αλληλεπίδρασης=0,045). Διερευνητικές αναλύσεις υποδεικνύουν μία πιθανή συσχέτιση με τη δόση ΑΣΟ καθώς παρατηρήθηκε μειωμένη αποτελεσματικότητα της τικαγρελόρης με αυξανόμενες δόσεις ΑΣΟ. Οι χρόνιες ημερήσιες δόσεις ΑΣΟ που θα συνοδεύουν την τικαγρελόρη πρέπει να είναι 75-150 mg (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Το σχήμα 1 δείχνει την εκτίμηση του κινδύνου για την πρώτη εμφάνιση οποιουδήποτε συμβάντος στο σύνθετο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας.

Σχήμα 1 - Ανάλυση κύριου κλινικού σύνθετου καταληκτικού σημείου ΚΑ θανάτου, ΕΜ και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (PLATO)



Η τικαγρελόρη μείωσε την εμφάνιση του κύριου σύνθετου καταληκτικού σημείου σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη και στους δύο πληθυσμούς UA/NSTEMI και STEMI (Πίνακας 4). Κατά συνέπεια, το Brilique 90 mg δις ημερησίως σε συνδυασμό με χαμηλή δόση ΑΣΟ μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με ΟΣΣ (ασταθή στηθάγχη, Έμφραγμα του Μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST [NSTEMI] ή Έμφραγμα του Μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST [STEMI]) συμπεριλαμβανομένων ασθενών που αντιμετωπίζονται φαρμακευτικά, και εκείνων που αντιμετωπίζονται με διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) ή με αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG).

Πίνακας 4 – Ανάλυση κύριου και δευτερευόντων καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας (PLATO)

	Τικαγρελόρη 90 mg δις ημερησίως (% ασθενείς με σύμβαμα) N=9333	Κλοπιδογρέλη 75 mg άπαξ ημερησίως (% ασθενείς με σύμβαμα) N=9291	ARR ^a (%/έτος)	RRR ^a (%) (95% CI)	Τιμή p
Καρδιαγγειακός θάνατος, EM (εξαιρείται το σιωπηλό EM) ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Πρόθεση για επεμβατική αντιμετώπιση	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Πρόθεση για φαρμακευτική αντιμετώπιση	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^δ
Καρδιαγγειακός θάνατος	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
EM (εξαιρείται το σιωπηλό EM) ^β	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045

Εγκεφαλικό επεισόδιο	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας, EM (εξαιρείται το σιωπηλό EM) ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
Καρδιαγγειακός θάνατος, σύνολο EM, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, SRI, RI, TIA, ή άλλα ATE ^γ	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0.0003 ^δ
Βέβαιη θρόμβωση της ενδοπρόθεσης (stent)	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^δ

^αARR = μείωση του Απόλυτου Κινδύνου, RRR = μείωση του Σχετικού Κινδύνου = (1-Αναλογία Κινδύνου) x 100%. Οι αρνητικές τιμές RRR υποδεικνύουν αύξηση του σχετικού κινδύνου.

^βΕξαιρείται το σιωπηλό EM.

^γSRI = σοβαρή υποτροπιάζουσα ισχαιμία, RI = υποτροπιάζουσα ισχαιμία, TIA = παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, ATE = αρτηριακό θρομβωτικό επεισόδιο. Στο σύνολο των εμφραγμάτων μυοκαρδίου περιλαμβάνεται το σιωπηλό έμφραγμα του μυοκαρδίου, όπου ως ημερομηνία του συμβάματος ορίζεται η ημερομηνία που ανακαλύφθηκε.

^δΤιμή ονομαστικής σημαντικότητας. Όλες οι άλλες είναι τυπικά στατιστικώς σημαντικές μέσω προκαθορισμένης ιεραρχικής δοκιμασίας.

PLATO γενετική υπομελέτη

Η γονοτύπηση των CYP2C19 και ABCB1 σε 10.285 ασθενείς της PLATO παρείχε συσχετίσεις των γονοτυπικών ομάδων με τις εκβάσεις της PLATO. Η ανωτερότητα της τικαγρελόρης έναντι της κλοπιδογρέλης στη μείωση των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων δεν επηρεάστηκε σημαντικά από το γονότυπο του CYP2C19 ή του ABCB1 των ασθενών. Ομοίως με τη συνολική μελέτη PLATO, η συνολική Μείζονα αιμορραγία κατά PLATO δεν διέφερε μεταξύ της τικαγρελόρης και της κλοπιδογρέλης, ανεξάρτητα από το γονότυπο του CYP2C19 ή του ABCB1. Η μη σχετιζόμενη με CABG μείζονα αιμορραγία κατά PLATO αυξήθηκε με την τικαγρελόρη σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη σε ασθενείς με μία ή περισσότερες απώλειες των λειτουργικών αλληλίων του CYP2C19, αλλά ήταν όμοια με την κλοπιδογρέλη σε ασθενείς χωρίς απώλεια λειτουργικού αλληλίου.

Συνδυασμός Αποτελεσματικότητας και Ασφάλειας

Ένα συνδυασμένο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας και ασφάλειας (KA θάνατος, EM, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή κατά PLATO «Συνολική Μείζων» αιμορραγία) υποδεικνύει ότι το όφελος στην αποτελεσματικότητα της τικαγρελόρης έναντι της κλοπιδογρέλης δεν αντισταθμίζεται από τα μείζονα αιμορραγικά συμβάντα (ARR 1,4%, RRR 8%, HR 0,92, p=0,0257) για διάστημα 12 μηνών μετά το ΟΣΣ.

Κλινική ασφάλεια

Υπομελέτη Holter:

Για τη μελέτη της εμφάνισης κοιλιακών παύσεων και άλλων επεισοδίων αρρυθμίας κατά τη διάρκεια της PLATO, οι ερευνητές πραγματοποίησαν παρακολούθηση με Holter σε μία υποομάδα 3000 περίπου ασθενών, εκ των οποίων περίπου οι 2000 είχαν καταγραφές τόσο κατά την οξεία φάση του ΟΣΣ όσο και μετά από ένα μήνα. Η κύρια μεταβλητή ενδιαφέροντος ήταν η εμφάνιση κοιλιακών παύσεων ≥ 3 δευτερόλεπτα. Περισσότεροι ασθενείς είχαν κοιλιακές παύσεις με την τικαγρελόρη (6,0%) σε σχέση με την κλοπιδογρέλη (3,5%) στην οξεία φάση, και 2,2% και 1,6% αντιστοίχως μετά από 1 μήνα (βλέπε παράγραφο 4.4). Η αύξηση στις κοιλιακές παύσεις στην οξεία φάση του ΟΣΣ ήταν συχνότερη στους ασθενείς υπό τικαγρελόρη με ιστορικό ΧΚΑ (9,2% έναντι 5,4% σε ασθενείς χωρίς ιστορικό ΧΚΑ^γ για τους ασθενείς υπό κλοπιδογρέλη, 4,0% σε εκείνους με ιστορικό έναντι 3,6% σε εκείνους χωρίς ιστορικό ΧΚΑ). Αυτή η ανισορροπία δεν εμφανίστηκε στον ένα μήνα: 2,0% έναντι 2,1% για τους ασθενείς υπό θεραπεία τικαγρελόρης με ή χωρίς ιστορικό ΧΚΑ αντίστοιχα^γ και 3,8% έναντι 1,4% με κλοπιδογρέλη. Δεν υπήρξαν ανεπιθύμητα κλινικά επακόλουθα που να συνδέονται με αυτήν την ανισορροπία

(συμπεριλαμβανομένης της τοποθέτησης βηματοδότη) σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Μελέτη PEGASUS (Ιστορικό Εμφράγματος του Μυοκαρδίου)

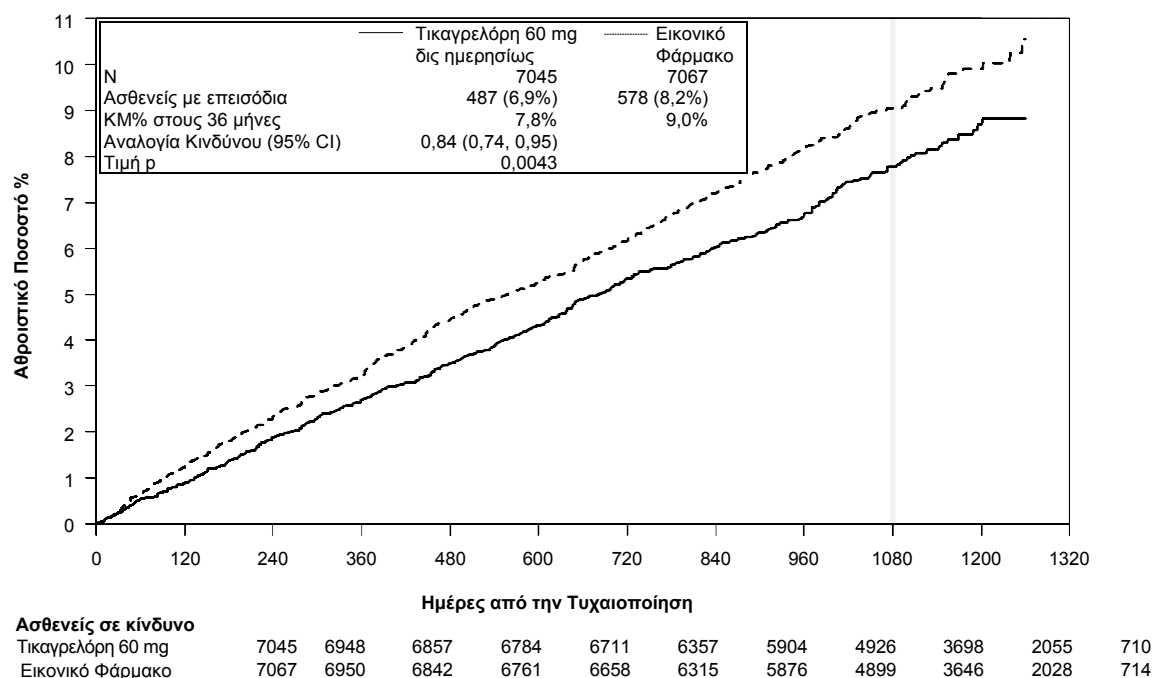
Η μελέτη PEGASUS TIMI-54 ήταν μια μελέτη 21.162 ασθενών, καθοδηγούμενη από συμβάντα, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων, διεθνής πολυκεντρική μελέτη για την εκτίμηση της πρόληψης αθηροθρομβωτικών επεισοδίων με την τικαγρελόρη χορηγούμενη σε 2 δόσεις (είτε 90 mg δις ημερησίως ή 60 mg δις ημερησίως) σε συνδυασμό με χαμηλή δόση ΑΣΟ (75-150 mg), σε σύγκριση με μονοθεραπεία με ΑΣΟ σε ασθενείς με ιστορικό ΕΜ και επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου για αθηροθρόμβωση.

Οι ασθενείς ήταν κατάλληλοι για συμμετοχή εάν είχαν ηλικία 50 ετών ή μεγαλύτερη, ιστορικό ΕΜ (1 έως 3 έτη προ της τυχαιοποίησης) και τουλάχιστον έναν από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης αθηροθρόμβωσης: ηλικία ≥ 65 ετών, σακχαρώδη διαβήτη που χρήζει θεραπείας, δεύτερο προηγούμενο ΕΜ, ενδείξεις πολυαγγειακής ΣΝ, ή χρόνια νεφρική δυσλειτουργία μη τελικού σταδίου.

Οι ασθενείς δεν ήταν κατάλληλοι προς ένταξη εάν υπήρχε προγραμματισμένη χορήγηση ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων P2Y12, διπυριδαμόλης, σιλοσταζόλης, ή αντιπηκτικής θεραπείας κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης· εάν είχαν αιμορραγική διαταραχή ή ιστορικό ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή ενδοκρανιακής αιμορραγίας, όγκο του κεντρικού νευρικού συστήματος ή ενδοκρανιακές αγγειακές διαταραχές· εάν είχαν αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα εντός των προηγούμενων 6 μηνών ή υποβλήθηκαν σε μείζονα χειρουργική επέμβαση εντός των προηγούμενων 30 ημερών.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Σχήμα 2 - Ανάλυση κύριου κλινικού σύνθετου καταληκτικού σημείου ΚΑ θανάτου, ΕΜ και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (PEGASUS)



Πίνακας 5- Ανάλυση κύριων και δευτερευόντων καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας (PEGASUS)

	Τικαγρελόρη 60 mg δις ημερησίως +ΑΣΟ N = 7045			Μονοθεραπεία ΑΣΟ N = 7067		τιμή <i>p</i>
Χαρακτηριστικό	Ασθενείς με επεισόδια	KM %	HR (95% CI)	Ασθενείς με επεισόδια	KM %	
Κύριο καταληκτικό σημείο						
Σύνθετο ΚΑ Θανάτου/ΕΜ/ Αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου	487 (6,9%)	7,8%	0,84 (0,74, 0,95)	578 (8,2%)	9,0%	0,0043 (s)
ΚΑ θάνατος	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	0,0676
ΕΜ	285 (4,0%)	4,5%	0,84 (0,72, 0,98)	338 (4,8%)	5,2%	0,0314
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	91 (1,3%)	1,5%	0,75 (0,57, 0,98)	122 (1,7%)	1,9%	0,0337
Δευτερεύον καταληκτικό σημείο						
ΚΑ θάνατος	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	-
Θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας	289 (4,1%)	4,7%	0,89 (0,76, 1,04)	326 (4,6%)	5,2%	-

Η αναλογία κινδύνου και οι τιμές *p* υπολογίζονται ξεχωριστά για την τικαγρελόρη έναντι της μονοθεραπείας με ΑΣΟ από το μοντέλο αναλογικών κινδύνων Cox με την ομάδα θεραπείας ως τη μόνη ερμηνευτική μεταβλητή. Ποσοστό KM υπολογισμένο στους 36 μήνες.

Σημείωση: ο αριθμός των πρώτων επεισοδίων για τις συνιστώσες ΚΑ θανάτου, ΕΜ και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου είναι ο πραγματικός αριθμός πρώτων επεισοδίων για κάθε συνιστώσα και δεν αθροίζονται στον αριθμό των επεισοδίων του σύνθετου καταληκτικού σημείου

(s) Υποδεικνύει στατιστική σημαντικότητα.

CI = Διάστημα εμπιστοσύνης, ΚΑ = Καρδιαγγειακό, HR = Αναλογία κινδύνου, KM = Kaplan-Meier, EM = Έμφραγμα μυοκαρδίου, N = Αριθμός ασθενών.

Τόσο τα 60 mg δις ημερησίως όσο και τα 90 mg δις ημερησίως σχήματα της τικαγρελόρης σε συνδυασμό με ΑΣΟ υπερέχαν έναντι της μονοθεραπείας με ΑΣΟ στην πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων (σύνθετο καταληκτικό σημείο: ΚΑ θάνατος, ΕΜ και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο), με σταθερό θεραπευτικό αποτέλεσμα καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης, επιφέροντας 16% RRR και 1,27% ARR για την τικαγρελόρη 60 mg και 15% RRR και 1,19% ARR για την τικαγρελόρη 90 mg.

Παρότι τα προφίλ αποτελεσματικότητας των 90 mg και των 60 mg ήταν παρόμοια, υπάρχουν δεδομένα ότι η χαμηλότερη δόση έχει καλύτερο προφίλ ανοχής και ασφάλειας σε σχέση με τον κίνδυνο των αιμορραγικών επεισοδίων και της δύσπνοιας. Κατά συνέπεια, μόνο το Brilique 60 mg δις ημερησίως συγχρησιμοποιείται με ΑΣΟ συνιστάται για την πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων (ΚΑ θάνατο, ΕΜ και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) σε ασθενείς με ιστορικό ΕΜ και υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης αθηροθρομβωτικού επεισοδίου.

Έναντι της μονοθεραπείας με ΑΣΟ, η τικαγρελόρη 60 mg δις ημερησίως μείωσε σημαντικά το κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο ΚΑ θάνατος, ΕΜ και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Κάθε μια από τις συνιστώσες συνεισέφερε στη μείωση του κύριου σύνθετου καταληκτικού σημείου (ΚΑ θάνατος 17% RRR, ΕΜ 16% RRR και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο 25% RRR).

Η μείωση του σχετικού κινδύνου για το σύνθετο καταληκτικό σημείο από 1 έως 360 ημέρες (17% RRR) και από τις 361 ημέρες και μετά (16% RRR) ήταν παρόμοια. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της τικαγρελόρης μετά από 3 χρόνια παρατεταμένης θεραπείας.

Δεν υπήρξε καμία ένδειξη οφέλους (καμία μείωση στο κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο ΚΑ θανάτου, ΕΜ και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, αλλά αύξηση της μείζονος αιμορραγίας) όταν η τικαγρελόρη 60 mg δύο φορές ημερησίως χορηγήθηκε σε κλινικά σταθερούς ασθενείς >2 χρόνια από το ΕΜ, ή περισσότερο από ένα έτος μετά τη διακοπή προγενέστερης θεραπείας με αναστολέα των υποδοχέων του ADP (βλέπε επίσης παράγραφο 4.2).

Κλινική ασφάλεια

Το ποσοστό διακοπών με τικαγρελόρη 60 mg λόγω αιμορραγίας και δύσπνοιας ήταν υψηλότερο σε ασθενείς >75 ετών (42%) από ό, τι σε νεότερους ασθενείς (εύρος: 23-31%), με μια διαφορά έναντι του εικονικού φαρμάκου μεγαλύτερη από 10% (42% έναντι 29%) σε ασθενείς ηλικίας >75 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής αποτελεσμάτων μελετών με το Brilique σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού σε οξεία στεφανιαία σύνδρομα (ΟΣΣ) και ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΕΜ) (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η τικαγρελόρη επιδεικνύει γραμμική φαρμακοκινητική και η έκθεση στην τικαγρελόρη και στον δραστικό μεταβολίτη (AR-C124910XX) είναι περίπου ανάλογη της δόσης μέχρι τα 1260 mg.

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της τικαγρελόρης είναι ταχεία με διάμεσο t_{max} περίπου 1,5 ώρα. Ο σχηματισμός του κύριου κυκλοφορούντος μεταβολίτη AR-C124910XX (επίσης δραστικός) από την τικαγρελόρη είναι ταχύς με διάμεσο t_{max} περίπου 2,5 ώρες. Μετά από μία εφάπαξ δόση από του στόματος 90 mg τικαγρελόρης υπό συνθήκες νηστείας σε υγιή άτομα, η C_{max} είναι 529 ng/ml και η AUC είναι 3451 ng*h/ml. Η αναλογία μεταβολίτη/μητρικής ουσίας είναι 0,28 για τη C_{max} και 0,42 για την AUC. Η φαρμακοκινητική της τικαγρελόρης και του AR-C124910XX σε ασθενείς με ιστορικό ΕΜ ήταν γενικά παρόμοια με εκείνη του πληθυσμού με ΟΣΣ. Με βάση μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού της μελέτης PEGASUS η διάμεση C_{max} της τικαγρελόρης ήταν 391 ng/ml και η AUC ήταν 3801 ng*h/ml στη σταθεροποιημένη κατάσταση για την τικαγρελόρη 60 mg. Για την τικαγρελόρη 90 mg η C_{max} ήταν 627 ng/ml και η AUC ήταν 6255 ng*h/ml στη σταθεροποιημένη κατάσταση.

Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της τικαγρελόρης εκτιμήθηκε ότι είναι 36%. Η κατανάλωση γεύματος με μεγάλη περιεκτικότητα σε λιπαρά είχε ως αποτέλεσμα 21% αύξηση στην AUC της τικαγρελόρης και 22% μείωση στη C_{max} του δραστικού μεταβολίτη αλλά δεν είχε επίδραση στη C_{max} της τικαγρελόρης ή στην AUC του δραστικού μεταβολίτη. Αυτές οι μικρές μεταβολές θεωρούνται ελάχιστης κλινικής σημασίας. Ως εκ τούτου, η τικαγρελόρη μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή. Η τικαγρελόρη όπως και ο δραστικός της μεταβολίτης είναι υποστρώματα της P-gr.

Η τικαγρελόρη ως θρυμματισμένα δισκία αναμειγμένα με νερό, που λαμβάνονται από το στόμα ή που χορηγούνται μέσω ρινογαστρικού σωλήνα στο στομάχι, έχουν ανάλογη βιοδιαθεσιμότητα με τα ολόκληρα δισκία σχετικά με τις AUC και C_{max} για την τικαγρελόρη και το δραστικό μεταβολίτη. Η αρχική έκθεση (0,5 και 1 ώρα μετά τη δόση) των θρυμματισμένων δισκίων αναμειγμένων με νερό ήταν υψηλότερη σε σύγκριση με τα ολόκληρα δισκία, με γενικά πανομοιότυπο προφίλ συγκέντρωσης στη συνέχεια (2 έως 48 ώρες).

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής της τικαγρελόρης σε σταθερή κατάσταση είναι 87,5 l. Η τικαγρελόρη και ο

δραστικός της μεταβολίτης συνδέονται εκτενώς με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος (>99,0%).

Βιομετασχηματισμός

Το CYP3A4 είναι το κύριο ένζυμο υπεύθυνο για το μεταβολισμό της τικαγρελόρης και για το σχηματισμό του δραστικού μεταβολίτη ενώ η αλληλεπίδρασή τους με άλλα υποστρώματα του CYP3A κυμαίνεται από ενεργοποίηση μέχρι αναστολή.

Ο κύριος μεταβολίτης της τικαγρελόρης είναι ο AR-C124910XX, ο οποίος είναι επίσης δραστικός όπως προσδιορίζεται από την *in vitro* σύνδεση στον αιμοπεταλιακό υποδοχέα P2Y₁₂ του ADP. Η συστηματική έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη είναι περίπου 30-40% αυτής που επιτυγχάνεται με την τικαγρελόρη.

Αποβολή

Η κύρια οδός αποβολής της τικαγρελόρης είναι μέσω του ηπατικού μεταβολισμού. Όταν χορηγείται ραδιοσημασμένη τικαγρελόρη, η μέση ανάκτηση ραδιενέργειας είναι περίπου 84% (57,8% στα κόπρανα, 26,5% στα ούρα). Η ανάκτηση της τικαγρελόρης και του δραστικού μεταβολίτη από τα ούρα ήταν μικρότερη του 1% της δόσης και για τα δύο. Η κύρια οδός αποβολής του δραστικού μεταβολίτη είναι πιθανότατα μέσω της χολικής έκκρισης. Ο μέσος $t_{1/2}$ ήταν περίπου 7 ώρες για την τικαγρελόρη και 8,5 ώρες για το δραστικό μεταβολίτη.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Παρατηρήθηκε υψηλότερη έκθεση στην τικαγρελόρη (περίπου 25% για C_{max} και AUC) και στο δραστικό μεταβολίτη σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικία ≥ 75 ετών) με ΟΣΣ σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς από τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού. Αυτές οι διαφορές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές (βλέπε παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η τικαγρελόρη δεν έχει αξιολογηθεί σε παιδιατρικό πληθυσμό (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.1).

Φύλο

Παρατηρήθηκε υψηλότερη έκθεση στην τικαγρελόρη και στο δραστικό μεταβολίτη σε γυναίκες σε σύγκριση με άντρες. Οι διαφορές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η έκθεση στην τικαγρελόρη ήταν περίπου 20% χαμηλότερη και η έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη ήταν περίπου 17% υψηλότερη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min) σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι C_{max} και AUC για την τικαγρελόρη ήταν 12% και 23% υψηλότερες σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τα αντίστοιχα υγιή άτομα, ωστόσο η επίδραση της τικαγρελόρης στην αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Η τικαγρελόρη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και δεν υπάρχουν πληροφορίες φαρμακοκινητικών δεδομένων για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς που είχαν μέτρια ή σοβαρή άνοδο σε μία ή περισσότερες εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας κατά την έναρξη, οι συγκεντρώσεις πλάσματος της τικαγρελόρης ήταν κατά μέσο όρο παρόμοιες ή ελαφρά υψηλότερες σε σύγκριση με εκείνους χωρίς αυξήσεις κατά την έναρξη. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Εθνικότητα

Οι ασθενείς Ασιατικής προέλευσης είχαν 39% υψηλότερη μέση βιοδιαθεσιμότητα σε σύγκριση με τους Καυκάσιους ασθενείς. Οι ασθενείς που αυτοπροσδιορίστηκαν ως μαύροι είχαν 18% χαμηλότερη

βιοδιαθεσιμότητα της τικαγρελόρης σε σύγκριση με τους Καυκάσιους ασθενείς. Σε κλινικές φαρμακολογικές μελέτες, η έκθεση (C_{max} και AUC) στην τικαγρελόρη σε Ιάπωνες ήταν περίπου 40% (20% μετά την προσαρμογή για το βάρος σώματος) υψηλότερη σε σύγκριση με αυτή των Καυκάσιων. Η έκθεση των ασθενών που αυτοπροσδιορίστηκαν ως Ισπανόφωνοι ή Λατίνοι ήταν παρόμοια με εκείνη των Καυκασίων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα για την τικαγρελόρη και τον κύριο μεταβολίτη της δεν δείχνουν μη αποδεκτό κίνδυνο για ανεπιθύμητες επιδράσεις στον άνθρωπο με βάση συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων και δυνητικής γονοτοξικότητας.

Ερεθισμός του γαστρεντερικού συστήματος παρατηρήθηκε σε αρκετά είδη ζώων σε κλινικά σχετικά επίπεδα έκθεσης (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σε θηλυκούς αρουραίους, η τικαγρελόρη σε υψηλές δόσεις έδειξε μία αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης όγκων της μήτρας (αδενοκαρκίνωμα) και μία αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης ηπατικών αδενωμάτων. Ο μηχανισμός για την ανάπτυξη όγκων στη μήτρα είναι ενδεχομένως ορμονική ανισορροπία που μπορεί να οδηγήσει σε όγκους στους αρουραίους. Ο μηχανισμός για τα ηπατικά αδενώματα ενδεχομένως οφείλεται σε ενζυμική επαγωγή στο ήπαρ, ειδικό για τα τρωκτικά. Έτσι, τα ευρήματα καρκινογένεσης θεωρείται απίθανο να είναι σχετικά για τους ανθρώπους.

Στους αρουραίους παρατηρήθηκαν ελάχιστονες ανωμαλίες ανάπτυξης με τοξικές δόσεις για τη μητέρα (όριο ασφάλειας 5,1). Σε κουνέλια παρατηρήθηκε ελαφριά καθυστέρηση στην ωρίμανση του ήπατος και στην ανάπτυξη του σκελετού στα έμβρυα με υψηλές δόσεις χωρίς να παρατηρηθεί τοξικότητα για τη μητέρα (όριο ασφάλειας 4,5).

Μελέτες σε αρουραίους και κουνέλια έδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγή, με ελαφρώς μειωμένη πρόσληψη βάρους σώματος για τη μητέρα, μειωμένη βιωσιμότητα των νεογνών και μειωμένο βάρος κατά τη γέννηση, με καθυστερημένη ανάπτυξη. Η τικαγρελόρη προκάλεσε ανώμαλους κύκλους (κυρίως παρατεταμένους κύκλους) σε θηλυκούς αρουραίους, αλλά δεν επηρέασε τη συνολική γονιμότητα των αρσενικών και των θηλυκών αρουραίων. Οι φαρμακοκινητικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με ραδιοεπισημασμένη τικαγρελόρη έδειξαν ότι η μητρική ένωση και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα των αρουραίων (βλέπε παράγραφο 4.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μαννιτόλη (E421)

Όξινο φωσφορικό ασβέστιο διυδρικό

Στεατικό μαγνήσιο (E470b)

Άμυλο καρβοξυμεθυλωμένο νατρίουχο τύπου A

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)

Επικάλυψη δισκίου

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Μέλαν οξειδίου του σιδήρου (E172)

Ερυθρό οξειδίου του σιδήρου (E172)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

Υπρομελλόζη (E464)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

- Διαφανής PVC-PVDC/Al κυψέλη (με σύμβολα ήλιος/φεγγάρι) των 10 δισκίων: κουτιά των 60 δισκίων (6 κυψέλες) και των 180 δισκίων (18 κυψέλες).
- Διαφανής PVC-PVDC/Al ημερολογιακή κυψέλη (με σύμβολα ήλιος/φεγγάρι) των 14 δισκίων: κουτιά των 14 δισκίων (1 κυψέλη), των 56 δισκίων (4 κυψέλες), και των 168 δισκίων (12 κυψέλες).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/655/007-011

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 03 Δεκεμβρίου 2010
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 17 Ιουλίου 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Brilique 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 90 mg τικαγρελόρης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Στρογγυλά, αμφίκυρτα, κίτρινα δισκία σημειωμένα με «90» πάνω από «T» στη μία πλευρά και λεία από την άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Brilique, συγχρησιμοποιούμενο με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ), ενδείκνυται για την πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ενήλικες ασθενείς με

- οξεία στεφανιαία σύνδρομα (ΟΣΣ) ή
- ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΕΜ) και υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης αθηροθρομβωτικού επεισοδίου (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Οι ασθενείς που λαμβάνουν Brilique πρέπει επίσης να λαμβάνουν καθημερινά χαμηλή δόση συντήρησης ΑΣΟ 75-150 mg, εκτός εάν αντενδείκνυται συγκεκριμένα.

Οξεία στεφανιαία σύνδρομα

Η θεραπεία με Brilique πρέπει να ξεκινάει με μία εφάπαξ δόση φόρτισης των 180 mg (δύο δισκία των 90 mg) και μετά να συνεχίζεται με 90 mg δύο φορές ημερησίως. Η θεραπεία με Brilique 90 mg δύο φορές ημερησίως συνιστάται για 12 μήνες σε ασθενείς με ΟΣΣ εκτός εάν η διακοπή ενδείκνυται κλινικά (βλέπε παράγραφο 5.1).

Ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου

Το Brilique 60 mg δις ημερησίως είναι η συνιστώμενη δόση όταν απαιτείται παρατεταμένη θεραπεία για ασθενείς με ιστορικό ΕΜ τουλάχιστον ενός έτους και υψηλό κίνδυνο αθηροθρομβωτικού επεισοδίου (βλέπε παράγραφο 5.1). Η αγωγή μπορεί να αρχίζει χωρίς διακοπή ως θεραπεία συνέχισης μετά την αρχική αγωγή διάρκειας ενός έτους με Brilique 90 mg ή άλλη θεραπεία με αναστολέα των υποδοχέων της διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP) σε ασθενείς με ΟΣΣ και υψηλό κίνδυνο αθηροθρομβωτικού επεισοδίου. Η αγωγή μπορεί επίσης να ξεκινήσει εντός διαστήματος 2 ετών μετά το ΕΜ, ή εντός ενός έτους μετά τη διακοπή της προγενέστερης θεραπείας με αναστολέα των υποδοχέων του ADP. Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της τικαγρελόρης πέραν των 3 ετών παρατεταμένης χρήσης.

Εάν απαιτείται αλλαγή θεραπείας, η πρώτη δόση του Brilique πρέπει να χορηγείται 24 ώρες μετά την τελευταία δόση άλλης αντιαιμοπεταλιακής φαρμακευτικής αγωγής.

Παραλειφθείσα δόση

Παρεκκλίσεις από τη θεραπεία πρέπει επίσης να αποφεύγονται. Ο ασθενής που παραλείπει μία δόση Brilique πρέπει να λάβει μόνο ένα δισκίο (την επόμενη δόση του) την καθορισμένη ώρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους (βλέπε παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2). Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη θεραπεία ασθενών υπό αιμοδιύλιση και ως εκ τούτου η τικαγρελόρη δε συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η τικαγρελόρη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και η χρήση της σε αυτούς τους ασθενείς ως εκ τούτου αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). Οι διαθέσιμες πληροφορίες για ασθενείς με μέτριου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία είναι περιορισμένες. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας, ωστόσο η τικαγρελόρη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2). Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της τικαγρελόρης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Το Brilique μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Για τους ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν το(α) δισκίο(α) ολόκληρο(α), τα δισκία μπορούν να συνθλιβούν σε μια λεπτή σκόνη και να αναμιχτούν με μισό ποτήρι νερό και να πίνονται αμέσως. Το ποτήρι πρέπει να ξεπλυθεί με επιπλέον μισό ποτήρι νερό και το περιεχόμενο να πίνεται. Το μίγμα μπορεί επίσης να χορηγηθεί μέσω ενός ρινογαστρικού σωλήνα (CH8 ή μεγαλύτερου). Είναι σημαντικό να ξεπλύνετε το ρινογαστρικό σωλήνα με νερό μετά τη χορήγηση του μίγματος.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 (βλέπε παράγραφο 4.8).
- Ενεργός παθολογική αιμορραγία.
- Ιστορικό ενδοκρανιακής αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 4.8).
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2)
- Συγχορήγηση τικαγρελόρης με ισχυρούς CYP3A4 αναστολείς (π.χ. κετοконаζόλη, κλαριθρομυκίνη, νεφαζοδόνη, ριτοναβίρη και αταζαναβίρη), καθώς η συγχορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της έκθεσης στην τικαγρελόρη (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κίνδυνος αιμορραγίας

Η χρήση της τικαγρελόρης σε ασθενείς με γνωστό αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγία πρέπει να σταθμίζεται έναντι του οφέλους αναφορικά με την πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.1). Εάν ενδείκνυται κλινικά, η τικαγρελόρη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στις ακόλουθες ομάδες ασθενών:

- Ασθενείς με προδιάθεση για αιμορραγία (π.χ. εξαιτίας πρόσφατου τραύματος, πρόσφατης χειρουργικής επέμβασης, διαταραχών της πήξης του αίματος, ενεργής ή πρόσφατης

γαστρεντερικής αιμορραγίας). Η χρήση της τικαγρελόρης αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργό παθολογική αιμορραγία, σε εκείνους με ιστορικό ενδοκρανιακής αιμορραγίας και σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.3).

- Ασθενείς υπό ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (π.χ. μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), από του στόματος αντιπηκτικά και/ή ινωδολυτικά) εντός 24 ωρών από τη χορήγηση τικαγρελόρης.

Η μετάγγιση αιμοπεταλίων σε υγιείς εθελοντές δεν αντιστρέφει την αντιαιμοπεταλιακή δράση της τικαγρελόρης και είναι απίθανο να έχει κλινικό όφελος σε ασθενείς με αιμορραγία. Καθώς η συγχορήγηση της τικαγρελόρης με δεσμοπρεσσίνη δε μείωσε το χρόνο ροής, η δεσμοπρεσσίνη είναι απίθανο να είναι αποτελεσματική στον έλεγχο των κλινικών αιμορραγικών συμβάντων (βλέπε παράγραφο 4.5).

Αντινωδολυτική θεραπεία (αμινοκαπροϊκό οξύ ή τρανεξαμικό οξύ) και/ή θεραπεία με ανασυνδυασμένο παράγοντα VIIa μπορεί να αυξήσουν την αιμόσταση. Η τικαγρελόρη μπορεί να συνεχιστεί αφού ταυτοποιηθεί και ελεγχθεί η αιτία της αιμορραγίας.

Χειρουργική επέμβαση

Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευονται και να πληροφορούν τους ιατρούς και τους οδοντίατρους ότι λαμβάνουν τικαγρελόρη πριν από τον προγραμματισμό για οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση και πριν ληφθεί οποιοδήποτε νέο φαρμακευτικό προϊόν.

Σε ασθενείς της μελέτης PLATO που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG), η τικαγρελόρη παρουσίασε περισσότερη αιμορραγία από την κλοπιδογρέλη όταν διακόπηκε μέσα σε 1 ημέρα πριν από την χειρουργική επέμβαση, αλλά παρόμοιο ποσοστό μειζόνων αιμορραγιών σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη μετά τη διακοπή της θεραπείας 2 ή περισσότερες ημέρες πριν την χειρουργική επέμβαση (βλέπε παράγραφο 4.8). Εάν ο ασθενής πρόκειται να υποβληθεί σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση και δεν είναι επιθυμητή η αντιαιμοπεταλιακή δράση, η τικαγρελόρη πρέπει να διακόπτεται 7 ημέρες πριν τη χειρουργική επέμβαση (βλέπε παράγραφο 5.1).

Ασθενείς με προηγούμενο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Ασθενείς με ΟΣΣ και προηγούμενο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο μπορούν να λάβουν θεραπεία με τικαγρελόρη για διάστημα έως 12 μηνών (μελέτη PLATO).

Στη μελέτη PEGASUS, σε ασθενείς με ιστορικό ΕΜ δεν συμπεριελήφθησαν ασθενείς με προηγούμενο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Κατά συνέπεια, απουσία δεδομένων, δεν συνιστάται θεραπεία για διάστημα μεγαλύτερο του ενός έτους σε αυτή την κατηγορία ασθενών.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η χρήση της τικαγρελόρης αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.3). Η εμπειρία με την τικαγρελόρη σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία είναι περιορισμένη, κατά συνέπεια συνιστάται προσοχή για αυτήν την κατηγορία ασθενών (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ασθενείς σε κίνδυνο για επεισόδια βραδυκαρδίας

Εξαιτίας της παρατήρησης κυρίως ασυμπτωματικών κοιλιακών παύσεων σε μία πρώιμη κλινική μελέτη, ασθενείς σε αυξημένο κίνδυνο για επεισόδια βραδυκαρδίας (π.χ. ασθενείς χωρίς βηματοδότη που έχουν σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, 2^{ου} ή 3^{ου} βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό ή συγκοπή σχετιζόμενη με βραδυκαρδία) αποκλείστηκαν από τις κύριες μελέτες αξιολόγησης της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της τικαγρελόρης. Ως εκ τούτου, λόγω περιορισμένης κλινικής εμπειρίας, η τικαγρελόρη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε τέτοιους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.1).

Επιπλέον, πρέπει να δίνεται προσοχή όταν χορηγείται τικαγρελόρη ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επάγουν βραδυκαρδία. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν στοιχεία κλινικά σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών στη δοκιμή PLATO μετά από ταυτόχρονη χορήγηση με ένα ή

περισσότερα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επάγουν βραδυκαρδία (π.χ. 96% β-αποκλειστές, 33% αποκλειστές διαύλων ασβεστίου διλτιαζέμη και βεραπαμίλη, και 4% διγοξίνη) (βλέπε παράγραφο 4.5).

Κατά τη διάρκεια της υπομελέτης Holter στην PLATO, περισσότεροι ασθενείς είχαν κοιλιακές παύσεις ≥ 3 δευτερόλεπτα με την τικαγρελόρη από ό,τι με την κλοπιδογρέλη κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου τους. Η αύξηση των κοιλιακών παύσεων με την τικαγρελόρη, που ανιχνεύθηκαν με Holter, ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ) από ό,τι στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, αλλά όχι στον ένα μήνα υπό τικαγρελόρη ή σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη. Δεν υπήρχαν ανεπιθύμητες κλινικές επιπτώσεις σχετιζόμενες με αυτήν την διαταραχή (συμπεριλαμβανομένης της συγκοπής ή της τοποθέτησης βηματοδότη) σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών (βλέπε παράγραφο 5.1).

Δύσπνοια

Αναφέρθηκε δύσπνοια σε ασθενείς υπό θεραπεία με τικαγρελόρη. Η δύσπνοια είναι συνήθως ήπια έως μέτρια σε ένταση και συχνά υποχωρεί χωρίς να χρειάζεται διακοπή της θεραπείας. Ασθενείς με άσθμα/χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) μπορεί να έχουν αυξημένο απόλυτο κίνδυνο να εμφανίσουν δύσπνοια με την τικαγρελόρη. Η τικαγρελόρη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό άσθματος και/ή ΧΑΠ. Ο μηχανισμός δεν έχει διευκρινιστεί. Εάν ο ασθενής αναφέρει νέα, παρατεταμένη ή επιδεινωμένη δύσπνοια αυτό πρέπει να διερευνηθεί πλήρως και αν δεν είναι ανεκτή, η θεραπεία με τικαγρελόρη πρέπει να διακοπεί. Για περαιτέρω πληροφορίες βλέπε παράγραφο 4.8.

Αύξηση κρεατινίνης

Τα επίπεδα κρεατινίνης μπορεί να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τικαγρελόρη. Ο μηχανισμός δεν έχει διευκρινιστεί. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να ελέγχεται σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική. Σε ασθενείς με ΟΣΣ, συνιστάται επίσης έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας ένα μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας με τικαγρελόρη, δίνοντας ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς ≥ 75 ετών, ασθενείς με μέτρια/σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και σε εκείνους που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης (ARB).

Αύξηση ουρικού οξέος

Υπερουριχαιμία μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τικαγρελόρη (βλέπε παράγραφο 4.8). Συνιστάται προσοχή στους ασθενείς με ιστορικό υπερουριχαιμίας ή ουρικής αρθρίτιδας. Ως προληπτικό μέτρο, δεν ενθαρρύνεται η χρήση τικαγρελόρης σε ασθενείς με νεφροπάθεια από ουρικό οξύ.

Άλλα

Με βάση τη συσχέτιση που παρατηρήθηκε στην PLATO μεταξύ της δόσης συντήρησης του ΑΣΟ και της σχετικής αποτελεσματικότητας της τικαγρελόρης σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη, η συγχορήγηση της τικαγρελόρης και υψηλής δόσης συντήρησης ΑΣΟ (>300 mg) δε συνιστάται (βλέπε παράγραφο 5.1).

Πρόωρη διακοπή

Η πρόωρη διακοπή οποιασδήποτε αντιαμοπεταλιακής θεραπείας, συμπεριλαμβανομένου του Brilique, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακό (ΚΑ) θάνατο ή ΕΜ λόγω της υποκείμενης νόσου του ασθενούς. Ως εκ τούτου, η πρόωρη διακοπή της θεραπείας πρέπει να αποφεύγεται.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η τικαγρελόρη είναι κυρίως υπόστρωμα του CYP3A4 και ήπιος αναστολέας του CYP3A4. Η τικαγρελόρη είναι επίσης υπόστρωμα και ασθενής αναστολέας της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και ενδέχεται να αυξάνει την έκθεση των P-gp υποστρωμάτων.

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην τικαγρελόρη

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP3A4

Αναστολείς του CYP3A4

- Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 – Συγχορήγηση κετοκοναζόλης με τικαγρελόρη αύξησε τη C_{max} και την AUC της τικαγρελόρης κατά 2,4 και 7,3 φορές, αντίστοιχα. Η C_{max} και η AUC του δραστικού μεταβολίτη μειώθηκαν κατά 89% και 56%, αντίστοιχα. Αναμένεται άλλοι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 (κλαριθρομυκίνη, νεφαζοδόνη, ριτοναβίρη και αταζαναβίρη) να έχουν παρόμοιες επιδράσεις και κατά συνέπεια η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 με τικαγρελόρη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
- Μέτριοι αναστολείς του CYP3A4 – Συγχορήγηση διλτιαζέμης με τικαγρελόρη αύξησε τη C_{max} της τικαγρελόρης κατά 69% και την AUC κατά 2,7 φορές και μείωσε τη C_{max} του δραστικού μεταβολίτη κατά 38%, ενώ η AUC παρέμεινε αμετάβλητη. Δεν υπήρξε επίδραση της τικαγρελόρης στα επίπεδα διλτιαζέμης στο πλάσμα. Άλλοι μέτριοι αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. αμπρεναβίρη, απρεπιτάντη, ερυθρομυκίνη και φλουκοναζόλη) αναμένεται να έχουν παρόμοια επίδραση και μπορούν επίσης να συγχορηγηθούν με τικαγρελόρη.

Επαγωγείς του CYP3A

Συγχορήγηση ριφαμπικίνης με τικαγρελόρη μείωσε τη C_{max} και την AUC της τικαγρελόρης κατά 73% και 86%, αντίστοιχα. Η C_{max} του δραστικού μεταβολίτη ήταν αμετάβλητη και η AUC μειώθηκε κατά 46%, αντίστοιχα. Αναμένεται άλλοι επαγωγείς του CYP3A (π.χ. φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη και φαινοβαρβιτάλη) να μειώνουν επίσης την έκθεση στην τικαγρελόρη. Η συγχορήγηση της τικαγρελόρης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A μπορεί να μειώσει την έκθεση και την αποτελεσματικότητα της τικαγρελόρης κατά συνέπεια η ταυτόχρονη χρήση τους με τικαγρελόρη δεν ενθαρρύνεται.

Κυκλοσπορίνη (P-gp και CYP3A αναστολέας)

Η συγχορήγηση κυκλοσπορίνης (600 mg) και τικαγρελόρης αύξησε την C_{max} και την AUC της τικαγρελόρης κατά 2,3-και 2,8-φορές, αντίστοιχα. Η AUC του δραστικού μεταβολίτη αυξήθηκε κατά 32% και η C_{max} μειώθηκε κατά 15% παρουσία κυκλοσπορίνης.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ταυτόχρονη χρήση της τικαγρελόρης με άλλες δραστικές ουσίες οι οποίες επίσης είναι ισχυροί αναστολείς της P-gp και μέτριοι αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. βεραπαμίλη, κινιδίνη) τα οποία μπορεί να αυξήσουν την έκθεση στην τικαγρελόρη. Εάν ο συνδυασμός δεν μπορεί να αποφευχθεί, η ταυτόχρονη χρήση τους πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Άλλα

Κλινικές μελέτες φαρμακολογικής αλληλεπίδρασης έδειξαν ότι η συγχορήγηση τικαγρελόρης με ηπαρίνη, ενοξαπαρίνη και ΑΣΟ ή δεσμοπρεσσίνη δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της τικαγρελόρης ή στο δραστικό μεταβολίτη ή στην ADP-επαγόμενη συσσώρευση των αιμοπεταλίων σε σύγκριση με την τικαγρελόρη μόνη της. Εάν ενδείκνυται κλινικά, φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβάλλουν την αιμόσταση πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε συνδυασμό με την τικαγρελόρη.

Μετά από καθημερινή κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων χυμού γκρέιπφρουτ (3x200 ml) παρατηρήθηκε μια αύξηση της έκθεσης στην τικαγρελόρη κατά 2-φορές. Αυτό το μέγεθος της αυξημένης έκθεσης δεν αναμένεται να είναι κλινικά σημαντικό για τους περισσότερους ασθενείς.

Επιδράσεις της τικαγρελόρης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP3A4

- *Σιμβαστατίνη* – Συγχορήγηση τικαγρελόρης με σιμβαστατίνη αύξησε τη C_{max} της σιμβαστατίνης κατά 81% και την AUC κατά 56% και αύξησε τη C_{max} του οξέος της σιμβαστατίνης κατά 64% και την AUC κατά 52% με κάποιες μεμονωμένες αυξήσεις ίσες με 2

έως 3 φορές. Συγχορήγηση τικαγρελόρης με δόσεις σιμβαστατίνης που ξεπερνούν τα 40 mg ημερησίως μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες της σιμβαστατίνης και πρέπει να σταθμίζονται έναντι του δυνητικού οφέλους. Δεν υπήρξε επίδραση της σιμβαστατίνης στα επίπεδα της τικαγρελόρης στο πλάσμα. Η τικαγρελόρη μπορεί να έχει παρόμοιες επιδράσεις στη λοβαστατίνη. Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση της τικαγρελόρης με δόσεις σιμβαστατίνης ή λοβαστατίνης μεγαλύτερες από 40 mg.

- *Ατορβαστατίνη* – Συγχορήγηση ατορβαστατίνης και τικαγρελόρης αύξησε τη C_{max} του οξέος της ατορβαστατίνης κατά 23% και την AUC κατά 36%. Παρατηρήθηκαν παρόμοιες αυξήσεις των AUC και C_{max} για όλους τους μεταβολίτες του οξέος της ατορβαστατίνης. Αυτές οι αυξήσεις δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.
- Παρόμοια επίδραση σε άλλες στατίνες που μεταβολίζονται από το CYP3A4 δε μπορεί να αποκλειστεί. Οι ασθενείς στην PLATO που λάμβαναν τικαγρελόρη έλαβαν μία ποικιλία στατινών, χωρίς να υπάρχει ανησυχία για συσχέτιση με την ασφάλεια των στατινών στο 93% της κούρτης της PLATO που λάμβανε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Η τικαγρελόρη είναι ήπιος αναστολέας του CYP3A4. Συγχορήγηση τικαγρελόρης και υποστρωμάτων του CYP3A4 με στενό θεραπευτικό δείκτη (δηλαδή σιζαπρίδη ή αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας) δεν συνιστάται, καθώς η τικαγρελόρη μπορεί να αυξήσει την έκθεση σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Υποστρώματα P-gr (περιλαμβανομένων διγοξίνης, κυκλοσπορίνης)

Ταυτόχρονη χορήγηση της τικαγρελόρης αύξησε τη C_{max} της διγοξίνης κατά 75% και την AUC κατά 28%. Τα μέσα κατώτερα επίπεδα διγοξίνης αυξήθηκαν περίπου κατά 30% με συγχορήγηση τικαγρελόρης, με ορισμένες μεμονωμένες μέγιστες αυξήσεις έως 2 φορές. Παρουσία διγοξίνης, η C_{max} και η AUC της τικαγρελόρης και του δραστικού μεταβολίτη της δεν επηρεάστηκαν. Ως εκ τούτου, συνιστάται κατάλληλη κλινική και/ή εργαστηριακή παρακολούθηση όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με τικαγρελόρη φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό δείκτη που εξαρτώνται από την P-gr, όπως η διγοξίνη.

Δεν υπάρχει καμία επίδραση της τικαγρελόρης στα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στο αίμα. Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της τικαγρελόρης σε άλλα υποστρώματα της P-gr.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2C9

Συγχορήγηση της τικαγρελόρης με τολβουταμίδη δεν μετέβαλε τα επίπεδα πλάσματος κανενός από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα, γεγονός το οποίο υποδηλώνει ότι η τικαγρελόρη δεν είναι αναστολέας του CYP2C9 και είναι απίθανο να μεταβάλει το μεταβολισμό φαρμάκων που μεταβολίζονται μέσω του CYP2C9 όπως η βαρφαρίνη και η τολβουταμίδη.

Από του στόματος αντισυλληπτικά

Συγχορήγηση της τικαγρελόρης με λεβονοργεστρέλη και αιθυνιλοιστραδιόλη αύξησε την έκθεση στην αιθυνιλοιστραδιόλη περίπου κατά 20% αλλά δε μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της λεβονοργεστρέλης. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική επίδραση στην αποτελεσματικότητα των από του στόματος αντισυλληπτικών όταν η λεβονοργεστρέλη και η αιθυνιλοιστραδιόλη συγχορηγούνται με τικαγρελόρη.

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επάγουν βραδυκαρδία

Λόγω της παρατήρησης κυρίως ασυμπτωματικών κοιλιακών παύσεων και βραδυκαρδίας, πρέπει να δίνεται προσοχή όταν χορηγείται τικαγρελόρη ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επάγουν βραδυκαρδία (βλέπε παράγραφο 4.4). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις κλινικά σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών στη δοκιμή PLATO μετά από ταυτόχρονη χορήγηση με ένα ή περισσότερα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επάγουν βραδυκαρδία (π.χ. 96% β-αποκλειστές, 33% αποκλειστές διαύλων ασβεστίου διλτιαζέμη και βεραπαμίλη, και 4% διγοξίνη).

Άλλη ταυτόχρονη θεραπεία

Σε κλινικές μελέτες, η τικαγρελόρη χορηγήθηκε συχνά με ΑΣΟ, αναστολείς αντλίας πρωτονίων, στατίνες, β-αποκλειστές, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ) και

ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης σύμφωνα με την ανάγκη της συνυπάρχουσας κατάστασης για μακροχρόνια χρήση και επίσης με ηπαρίνη, ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους και ενδοφλέβιους GpIIb/IIIa αναστολείς για μικρά διαστήματα (βλέπε παράγραφο 5.1). Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις κλινικά σημαντικών ανεπιθύμητων αλληλεπιδράσεων με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Η συγχορήγηση της τικαγρελόρης με ηπαρίνη, ενοξαπαρίνη ή δεσμοπρεσσίνη δεν είχε επίδραση στον προσδιορισμό του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT), του ενεργοποιημένου χρόνου πήξης (ACT) ή του παράγοντα Χα. Ωστόσο, λόγω των δυναμικών φαρμακοδυναμικών αλληλεπιδράσεων, πρέπει να δίνεται προσοχή στην ταυτόχρονη χορήγηση της τικαγρελόρης με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι μεταβάλλουν την αιμόσταση.

Λόγω αναφορών σε ανωμαλίες δερματικής αιμορραγίας με SSRIs (π.χ. παροξετίνη, σετραλίνη και σιταλοπράμη), συνιστάται προσοχή όταν χορηγούνται SSRIs με τικαγρελόρη καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για αιμορραγία.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα ώστε να αποφύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τικαγρελόρη.

Κύηση

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της τικαγρελόρης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Η τικαγρελόρη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα από ζώα έχουν δείξει ότι η τικαγρελόρη και οι δραστηριοί μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος για τα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να ληφθεί απόφαση για τη διακοπή του θηλασμού ή τη διακοπή/αποχή από τη θεραπεία με τικαγρελόρη λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Η τικαγρελόρη δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα σε αρσενικά και θηλυκά ζώα (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η τικαγρελόρη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τικαγρελόρη, έχουν αναφερθεί ζάλη και σύγχυση. Ως εκ τούτου, ασθενείς που εμφανίζουν αυτά τα συμπτώματα θα πρέπει να είναι προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το προφίλ ασφάλειας της τικαγρελόρης αξιολογήθηκε σε δύο μεγάλες δοκιμές εκβάσεων φάσης 3 (PLATO και PEGASUS) στις οποίες συμπεριελήφθησαν περισσότεροι από 39.000 ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.1).

Στη μελέτη PLATO, οι ασθενείς υπό θεραπεία με τικαγρελόρη είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διακοπής λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων έναντι της κλοπιδογρέλης (7,4% έναντι 5,4%). Στη μελέτη PEGASUS, οι ασθενείς υπό θεραπεία με τικαγρελόρη είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διακοπής λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ΑΣΟ

(16,1% για την τικαγρελόρη 60 mg με ΑΣΟ έναντι 8,5% για τη μονοθεραπεία με ΑΣΟ). Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ασθενών που έλαβαν τικαγρελόρη ήταν αιμορραγία και δύσπνοια (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν προσδιοριστεί μετά από μελέτες ή έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία της τικαγρελόρης (Πίνακας 1).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται σύμφωνα με την Κατηγορία Οργανικού Συστήματος του MedDRA. Εντός κάθε Κατηγορίας Οργανικού Συστήματος οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ταξινομημένες ανά κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται σύμφωνα με την ακόλουθη συνθήκη: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες ανά συχνότητα και κατηγορία οργανικού συστήματος

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
<i>Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)</i>			Αιμορραγίες όγκου ^α
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>	Αιμορραγίες εξ αιματολογικής διαταραχής ^β		
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>			Υπερευαισθησία περιλαμβανομένου αγγειοοιδήματος ^γ
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>	Υπερουριχαιμία ^δ	Ουρική Αρθρίτιδα	
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>			Σύγχυση
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>		Ζάλη, Συγκοπή, Κεφαλαλγία	Ενδοκρανιακή αιμορραγία
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>			Αιμορραγία του οφθαλμού ^ε
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</i>		Ίλιγγος	Αιμορραγία ωτός
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>		Υπόταση	
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i>	Δύσπνοια	Αιμορραγίες του αναπνευστικού συστήματος ^{στ}	

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα ^ζ , Διάρροια, Ναυτία, Δυσπεψία, Δυσκοιλιότητα	Οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Υποδόρια ή δερματική αιμορραγία ^η , Εξάνθημα, Κνησμός	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Μυϊκές αιμορραγίες ^θ
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Αιμορραγία των ουροφόρων οδών ^ι	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Αιμορραγίες αναπαραγωγικού συστήματος ^{ια}
Παρακλινικές εξετάσεις		Κρεατινίνη αίματος αυξημένη ^δ	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Αιμορραγία μετά από επέμβαση, Μετατραυματικές αιμορραγίες ^{ιβ}	

^α π.χ. αιμορραγία οφειλόμενη σε καρκίνο ουροδόχου κύστης, καρκίνο στομάχου, καρκίνο παχέος εντέρου

^β π.χ. αυξημένη τάση εκχυμώσεων, αυθόρμητο αιμάτωμα, αιμορραγική διάθεση

^γ Εντοπίστηκε κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία

^δ Οι συχνότητες προέκυψαν από εργαστηριακές παρατηρήσεις (Αυξήσεις ουρικού οξέος σε >άνωτερο φυσιολογικό όριο, έναντι της αρχικής τιμής κάτω από ή εντός του εύρους αναφοράς. Αυξήσεις κρεατινίνης >50% από την αρχική τιμή) και όχι την αδρή συχνότητα αναφορών ανεπιθύμητων συμβάντων

^ε π.χ. αιμορραγία του επιπεφυκότα, του αμφιβληστροειδούς, ενδοφθάλμια αιμορραγία

^{στ} π.χ. επίσταξη, αιμόπτυση

^ζ π.χ. ουλορραγία, αιμορραγία του ορθού, αιμορραγία γαστρικού έλκους

^η π.χ. εκχύμωση, δερματική αιμορραγία, πετέχειες

^θ π.χ. αίμαθρο, μυϊκή αιμορραγία

^ι π.χ. αιματοουρία, αιμορραγική κυστίτιδα

^{ια} π.χ. κολπική αιμορραγία, αιματοσπερμία, μετεμμηνοπαυσιακή αιμορραγία

^{ιβ} π.χ. μώλωπας, μετατραυματικό αιμάτωμα, μετατραυματική αιμορραγία

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αιμορραγία

Ευρήματα αναφορικά με αιμορραγικά επεισόδια στην PLATO

Τα συνολικά αποτελέσματα της επίπτωσης αιμορραγίας στη μελέτη PLATO παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2 – Ανάλυση των συνολικών αιμορραγιών, εκτιμήσεις Kaplan-Meier στους 12 μήνες (PLATO)

	Τικαγρελόρη 90 mg δισ	Κλοπιδογρέλη	Τιμή p*
--	--------------------------	--------------	---------

	ημερησίως N=9235	N=9186	
Συνολικές Μείζονες κατά PLATO	11,6	11,2	0,4336
Μείζονες Θανατηφόρες/Απειλητικές για τη ζωή κατά PLATO	5,8	5,8	0,6988
Μείζονες μη σχετιζόμενες με CABG κατά PLATO	4,5	3,8	0,0264
Μείζονες μη σχετιζόμενες με διαδικασίες κατά PLATO	3,1	2,3	0,0058
Συνολικές Μείζονες + Ελάσσονες κατά PLATO	16,1	14,6	0,0084
Μείζονες + ελάσσονες μη σχετιζόμενες με διαδικασίες κατά PLATO	5,9	4,3	<0,0001
Μείζονες κατά TIMI	7,9	7,7	0,5669
Μείζονες + Ελάσσονες κατά TIMI	11,4	10,9	0,3272

Ορισμοί κατηγοριών αιμορραγίας

Μείζων Θανατηφόρα/Απειλητική για τη ζωή Αιμορραγία: Κλινικά εμφανής με >50 g/L μείωση της αιμοσφαιρίνης ή μετάγγιση ≥ 4 μονάδων ερυθροκυττάρων, ή θανατηφόρα, ή ενδοκρανιακή, ή ενδοπερικαρδιακή με καρδιακό επιπωματισμό, ή με υποογκαιμική καταπληξία ή σοβαρή υπόταση που απαιτεί παράγοντες αύξησης της πίεσης του αίματος ή χειρουργική επέμβαση.

Μείζων Άλλη: Κλινικά εμφανής με 30-50 g/L μείωση της αιμοσφαιρίνης ή μετάγγιση 2-3 μονάδων ερυθροκυττάρων, ή προκαλούσα σημαντική ανικανότητα.

Ελάσσων Αιμορραγία: Απαιτεί ιατρική παρέμβαση προκειμένου να σταματήσει ή να αντιμετωπιστεί η αιμορραγία.

Μείζων αιμορραγία κατά TIMI: Κλινικά εμφανής με >50 g/L μείωση της αιμοσφαιρίνης ή ενδοκρανιακή αιμορραγία.

Ελάσσων αιμορραγία κατά TIMI: Κλινικά εμφανής με 30-50 g/L μείωση της αιμοσφαιρίνης.

*η τιμή p υπολογίστηκε από μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox με την ομάδα θεραπείας ως τη μοναδική ερμηνευτική (ανεξάρτητη) μεταβλητή

Η τικαγρελόρη και η κλοπιδογρέλη δε διέφεραν στο ποσοστό της Μείζονος Θανατηφόρας/Απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας κατά PLATO, της συνολικής Μείζονος αιμορραγίας κατά PLATO, της Μείζονος αιμορραγίας κατά TIMI ή της Ελάσσονος αιμορραγίας κατά TIMI (Πίνακας 2). Ωστόσο, εμφανίστηκαν περισσότερες συνδυασμένες κατά PLATO Μείζονες + Ελάσσονες αιμορραγίες με την τικαγρελόρη σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη. Λίγοι ασθενείς στην PLATO είχαν θανατηφόρα αιμορραγία: 20 (0,2%) για την τικαγρελόρη και 23 (0,3%) για την κλοπιδογρέλη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η ηλικία, το φύλο, το βάρος σώματος, η φυλή, η γεωγραφική περιοχή, οι συνυπάρχουσες καταστάσεις, η συγχρηγούμενη θεραπεία και το ιατρικό ιστορικό, συμπεριλαμβανομένου προηγούμενου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, δεν προέβλεψαν ούτε τη συνολική, ούτε τη μη σχετιζόμενη με διαδικασίες κατά PLATO Μείζονα αιμορραγία. Έτσι, καμία συγκεκριμένη ομάδα δεν αναγνωρίστηκε υπό κίνδυνο για καμία υποομάδα αιμορραγίας.

Αιμορραγία σχετιζόμενη με αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG):

Στη μελέτη PLATO, το 42% από τους 1584 ασθενείς (12% της κοόρτης) που υποβλήθηκαν σε CABG είχαν Μείζονα Θανατηφόρα/Απειλητική για τη ζωή αιμορραγία κατά PLATO χωρίς διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Θανατηφόρα αιμορραγία σχετιζόμενη με CABG παρουσιάστηκε σε 6 ασθενείς σε κάθε θεραπευτική ομάδα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αιμορραγία μη σχετιζόμενη με αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) και μη σχετιζόμενη με διαδικασίες:

Η τικαγρελόρη και η κλοπιδογρέλη δεν διέφεραν στη μη σχετιζόμενη με CABG, κατά PLATO Μείζονα Θανατηφόρα/Απειλητική για τη ζωή αιμορραγία, αλλά η κατά PLATO οριζόμενη Συνολική Μείζονα, η Μείζων κατά TIMI και η Μείζων + Ελάσσων κατά TIMI αιμορραγία ήταν πιο συχνές με την τικαγρελόρη. Ομοίως, όταν αφαιρέθηκαν όλες οι σχετιζόμενες με διαδικασίες αιμορραγίες, περισσότερες αιμορραγίες παρουσιάστηκαν με την τικαγρελόρη από ό,τι με την κλοπιδογρέλη (Πίνακας 2). Η διακοπή της θεραπείας εξαιτίας της μη σχετιζόμενης με διαδικασίες αιμορραγίας ήταν πιο συχνή για την τικαγρελόρη (2,9%) από ό,τι για την κλοπιδογρέλη (1,2%, $p < 0,001$).

Ενδοκρανιακή αιμορραγία:

Υπήρξαν πιο πολλές μη σχετιζόμενες με διαδικασίες ενδοκρανιακές αιμορραγίες με την τικαγρελόρη (n=27 αιμορραγίες σε 26 ασθενείς, 0,3%) από ό,τι με την κλοπιδογρέλη (n=14 αιμορραγίες, 0,2%), από τις οποίες 11 αιμορραγίες με τικαγρελόρη και 1 με κλοπιδογρέλη ήταν θανατηφόρες. Δεν υπήρχε διαφορά στις συνολικές θανατηφόρες αιμορραγίες.

Ευρήματα σχετιζόμενα με αιμορραγικά επεισόδια στη μελέτη PEGASUS

Η συνολική έκβαση των αιμορραγικών επεισοδίων στη μελέτη PEGASUS παρουσιάζεται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3 – Ανάλυση συνολικών αιμορραγιών, εκτιμήσεις Kaplan-Meier στους 36 μήνες (PEGASUS)

	Τικαγρελόρη 60 mg δις ημερησίως + ΑΣΟ N=6958		Μονοθεραπεία ΑΣΟ N=6996	
Τελικά Σημεία Ασφάλειας	KM%	Αναλογία Κινδύνου (95% CI)	KM%	Τιμή p
Κατηγορίες αιμορραγιών κατά TIMI				
Μείζονες κατά TIMI	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	<0,0001
Θανατηφόρες	0,3	1,00 (0,44, 2,27)	0,3	1,0000
ICH	0,6	1,33 (0,77, 2,31)	0,5	0,3130
Άλλες Μείζονες κατά TIMI	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	<0,0001
Μείζονες ή Ελάσσονες κατά TIMI	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	<0,0001
Μείζονες ή Ελάσσονες ή που Απαιτούν ιατρική φροντίδα κατά TIMI	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	<0,0001
Κατηγορίες αιμορραγιών κατά PLATO				
Μείζονες κατά PLATO	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	<0,0001
Θανατηφόρες/Απειλητικές για τη ζωή	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	<0,0001
Άλλες Μείζονες κατά PLATO	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	<0,0001
Μείζονες ή Ελάσσονες κατά PLATO	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	<0,0001

Ορισμοί κατηγοριών αιμορραγίας

Μείζων αιμορραγία κατά TIMI: Θανατηφόρα αιμορραγία, Ή οποιαδήποτε ενδοκρανιακή αιμορραγία, Ή κλινικά εμφανή σημεία αιμορραγίας συσχετιζόμενα με πτώση της αιμοσφαιρίνης (Hgb) >50 g/L, ή εάν δεν είναι διαθέσιμη η τιμή Hgb, πτώση του αιματοκρίτη (Hct) κατά 15%.

Θανατηφόρα: αιμορραγικό επεισόδιο που επέφερε άμεσα τον θάνατο εντός 7 ημερών.

ICH: Ενδοκρανιακή αιμορραγία.

Άλλη Μείζων κατά TIMI: Μη θανατηφόρα μη ενδοκρανιακή Μείζων αιμορραγία κατά TIMI.

Ελάσσων κατά TIMI: Κλινικά εμφανής με μείωση της αιμοσφαιρίνης κατά 30-50 g/L.

TIMI που Απαιτεί ιατρική φροντίδα: Απαιτεί παρέμβαση, Ή προκαλεί νοσηλεία, Ή ανάγκη άμεσης αξιολόγησης.

Μείζων Θανατηφόρα/απειλητική για τη ζωή κατά PLATO: Θανατηφόρα αιμορραγία, Ή οποιαδήποτε ενδοκρανιακή αιμορραγία, Ή ενδοπερικαρδιακή με καρδιακό επιπωματισμό, Ή με υποογκαιμική καταπληξία ή σοβαρή υπόταση που απαιτεί παράγοντες που αυξάνουν την πίεση/ινοτρόπα ή χειρουργική επέμβαση Ή είναι κλινικά εμφανής με μείωση της

αιμοσφαιρίνης κατά >50 g/L ή μετάγγιση ≥ 4 μονάδων ερυθροκυττάρων.

Άλλη Μείζων κατά PLATO: Προκαλούσα σημαντική ανικανότητα, Ή κλινικά εμφανής με 30-50 g/L μείωση της αιμοσφαιρίνης, Ή μετάγγιση 2-3 μονάδων ερυθροκυττάρων.

Ελάσσων κατά PLATO: Απαιτεί ιατρική παρέμβαση προκειμένου να σταματήσει ή να αντιμετωπιστεί η αιμορραγία.

Στη μελέτη PEGASUS, η συχνότητα της Μείζονος αιμορραγίας κατά TIMI για την τικαγρελόρη 60 mg δις ημερησίως ήταν υψηλότερη απ' ό,τι για τη μονοθεραπεία με ΑΣΟ. Δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος για θανατηφόρα αιμορραγία και παρατηρήθηκε μόνο μια μικρή αύξηση σε ενδοκρανιακές αιμορραγίες, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ΑΣΟ. Υπήρξαν λίγα θανατηφόρα αιμορραγικά επεισόδια στη μελέτη, 11 (0,3%) για την τικαγρελόρη 60 mg και 12 (0,3%) για τη μονοθεραπεία με ΑΣΟ. Ο παρατηρούμενος αυξημένος κίνδυνος Μείζονος αιμορραγίας κατά TIMI με την τικαγρελόρη 60 mg οφειλόταν κυρίως σε υψηλότερη συχνότητα των Άλλων Μειζόνων κατά TIMI αιμορραγιών οδηγούμενων από συμβάντα στην Κατηγορία Οργανικού Συστήματος του γαστρεντερικού.

Αυξημένες μορφές αιμορραγίας παρόμοιες με τις Μείζονες κατά TIMI παρατηρήθηκαν για τις κατηγορίες αιμορραγιών Μειζόνων ή Ελασσόνων κατά TIMI, Μειζόνων κατά PLATO και Μειζόνων ή Ελασσόνων κατά PLATO (βλέπε Πίνακα 3). Η διακοπή της θεραπείας λόγω αιμορραγίας ήταν συχνότερη με την τικαγρελόρη 60 mg έναντι της μονοθεραπείας με ΑΣΟ (6,2% και 1,5% αντίστοιχα). Η πλειονότητα αυτών των αιμορραγιών ήταν μικρότερης σοβαρότητας (κατηγοριοποιήθηκαν ως TIMI που Απαιτούν ιατρική θεραπεία), π.χ. επίσταξη, μώλωπες και αιματώματα.

Το προφίλ αιμορραγιών της τικαγρελόρης 60 mg ήταν σταθερό σε διάφορες προκαθορισμένες υποομάδες (π.χ. ανά ηλικία, φύλο, βάρος, φυλή, γεωγραφική περιοχή, συνοδές παθήσεις, ταυτόχρονη θεραπεία και ιατρικό ιστορικό) για αιμορραγίες Μείζονες κατά TIMI, Μειζονες ή Ελάσσονες κατά TIMI και Μείζονες κατά PLATO.

Ενδοκρανιακή αιμορραγία:

Αυτόματες ενδοκρανιακές αιμορραγίες αναφέρθηκαν σε παρόμοια ποσοστά για την τικαγρελόρη 60 mg και τη μονοθεραπεία με ΑΣΟ (n=13, 0,2% και στις δύο θεραπευτικές ομάδες).

Μετατραυματικές και σχετιζόμενες με διαδικασίες ενδοκρανιακές αιμορραγίες έδειξαν μικρή αύξηση με τη θεραπεία τικαγρελόρης 60 mg, (n=15, 0,2%) έναντι της μονοθεραπείας με ΑΣΟ (N=10, 0,1%). Υπήρξαν 6 θανατηφόρες ενδοκρανιακές αιμορραγίες με την τικαγρελόρη 60 mg και 5 θανατηφόρες ενδοκρανιακές αιμορραγίες με τη μονοθεραπεία με ΑΣΟ. Η συχνότητα εμφάνισης ενδοκρανιακής αιμορραγίας ήταν χαμηλή και στις δύο ομάδες θεραπείας δεδομένης της σημαντικής συννοσηρότητας και των ΚΑ παραγόντων κινδύνου στον υπό μελέτη πληθυσμό.

Δύσπνοια

Δύσπνοια, μία αίσθηση δυσκολίας στην αναπνοή, έχει αναφερθεί από ασθενείς υπό θεραπεία με τικαγρελόρη. Στη μελέτη PLATO τα ανεπιθύμητα συμβάντα δύσπνοιας (δύσπνοια, δύσπνοια κατά την ηρεμία, δύσπνοια μετά από κόπωση, δύσπνοια παροξυσμική νυχτερινή και νυχτερινή δύσπνοια), όταν συνδυάστηκαν, αναφέρθηκαν από το 13,8% των ασθενών υπό θεραπεία με τικαγρελόρη και από το 7,8% των ασθενών υπό θεραπεία με κλοπιδογρέλη. Στο 2,2% των ασθενών που έλαβαν τικαγρελόρη και στο 0,6% εκείνων που έλαβαν κλοπιδογρέλη οι ερευνητές θεώρησαν ότι η δύσπνοια σχετίζεται αιτιολογικά με τη θεραπεία στη μελέτη PLATO, ενώ λίγα περιστατικά ήταν σοβαρά (0,14% τικαγρελόρη και 0,02% κλοπιδογρέλη), (βλέπε παράγραφο 4.4). Τα περισσότερα αναφερθέντα συμπτώματα δύσπνοιας ήταν ήπια έως μέτρια σε ένταση και τα περισσότερα αναφέρθηκαν ως ένα μονήρες επεισόδιο αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας.

Σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη, οι ασθενείς με άσθμα/ΧΑΠ υπό θεραπεία με τικαγρελόρη μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μη σοβαρής δύσπνοιας (3,29% τικαγρελόρη έναντι 0,53% κλοπιδογρέλη) και σοβαρής δύσπνοιας (0,38% τικαγρελόρη έναντι 0,00% κλοπιδογρέλη). Σε απόλυτους όρους, ο κίνδυνος ήταν υψηλότερος από το συνολικό πληθυσμό της PLATO. Η τικαγρελόρη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό άσθματος και/ή ΧΑΠ (βλέπε παράγραφο 4.4).

Περίπου το 30% των επεισοδίων υποχώρησαν μέσα σε 7 ημέρες. Η μελέτη PLATO συμπεριέλαβε

ασθενείς που είχαν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ΧΑΠ ή άσθμα στην έναρξη. Αυτοί οι ασθενείς και οι ηλικιωμένοι ήταν πιο πιθανό να αναφέρουν δύσπνοια. Στην περίπτωση της τικαγρελόρης, το 0,9% των ασθενών διέκοψε το φάρμακο της μελέτης λόγω δύσπνοιας, σε σύγκριση με το 0,1% που λάμβανε κλοπιδογρέλη. Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης δύσπνοιας με την τικαγρελόρη δε σχετίζεται με νέα ή επιδεινούμενη καρδιακή ή πνευμονική νόσο (βλέπε παράγραφο 4.4). Η τικαγρελόρη δεν επηρεάζει τις δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας.

Στη μελέτη PEGASUS αναφέρθηκε δύσπνοια στο 14,2% των ασθενών που έλαβαν τικαγρελόρη 60 mg δις ημερησίως και στο 5,5% των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με ΑΣΟ. Όπως στην PLATO, η συχνότερα αναφερόμενη δύσπνοια ήταν ήπιας έως μέτριας έντασης (βλέπε παράγραφο 4.4). Οι ασθενείς οι οποίοι ανέφεραν δύσπνοια έτειναν να είναι μεγαλύτεροι σε ηλικία και είχαν συχνότερα δύσπνοια, ΧΑΠ ή άσθμα κατά την έναρξη.

Παρακλινικές εξετάσεις

Αυξήσεις ουρικού οξέος: Στη μελέτη PLATO, το ουρικό οξύ στον ορό αυξήθηκε σε επίπεδα υψηλότερα από το ανώτερο φυσιολογικό όριο στο 22% των ασθενών που λάμβαναν τικαγρελόρη σε σύγκριση με το 13% των ασθενών που λάμβαναν κλοπιδογρέλη. Τα αντίστοιχα ποσοστά στην PEGASUS ήταν 9,1%, 8,8% και 5,5% για την τικαγρελόρη 90 mg, 60 mg και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Η μέση τιμή των επιπέδων του ουρικού οξέος στον ορό αυξήθηκε περίπου κατά 15% με την τικαγρελόρη σε σύγκριση με περίπου κατά 7,5% με την κλοπιδογρέλη και μετά τη διακοπή της θεραπείας, μειώθηκε περίπου κατά 7% για την τικαγρελόρη αλλά δεν παρατηρήθηκε μείωση για την κλοπιδογρέλη. Στη μελέτη PEGASUS, διαπιστώθηκε αναστρέψιμη αύξηση της μέσης τιμής των επιπέδων ουρικού οξέος στον ορό κατά 6,3% και 5,6% για την τικαγρελόρη 90 mg και 60 mg, αντίστοιχα, συγκριτικά με μείωση κατά 1,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στη μελέτη PLATO, η συχνότητα εμφάνισης ουρικής αρθρίτιδας ήταν 0,2% για την τικαγρελόρη έναντι 0,1% για την κλοπιδογρέλη. Οι αντίστοιχες συχνότητες για την ουρική αρθρίτιδα στη μελέτη PEGASUS ήταν 1,6%, 1,5% και 1,1% για την τικαγρελόρη 90 mg, 60 mg και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η τικαγρελόρη είναι καλά ανεκτή σε εφάπαξ δόσεις μέχρι και 900 mg. Η γαστρεντερική τοξικότητα ήταν δόσοπεριοριστική σε μία μελέτη αύξησης της εφάπαξ δόσης. Άλλες κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν με την υπερδοσολογία περιλαμβάνουν δύσπνοια και κοιλιακές παύσεις (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα μπορούσαν να εμφανιστούν οι ανωτέρω πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και θα πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση παρακολούθησης με ηλεκτροκαρδιογράφημα.

Επί του παρόντος δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για να αναστρέψει τις επιδράσεις της τικαγρελόρης, και η τικαγρελόρη δεν αναμένεται να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση (βλέπε παράγραφο 4.4). Η θεραπεία της υπερδοσολογίας πρέπει να ακολουθεί τις καθιερωμένες τοπικές ιατρικές πρακτικές. Η αναμενόμενη επίδραση της υπερβολικής δόσης τικαγρελόρης είναι η παρατεταμένη διάρκεια του αιμορραγικού κινδύνου που σχετίζεται με την αναστολή των αιμοπεταλίων. Η μετάγγιση αιμοπεταλίων είναι απίθανο να έχει κλινικό όφελος σε ασθενείς με αιμορραγία (βλέπε παράγραφο 4.4). Αν παρουσιαστεί αιμορραγία, πρέπει να ληφθούν άλλα κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολείς της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων εξαιρουμένης της ηπαρίνης, κωδικός ATC: B01AC24

Μηχανισμός δράσης

Το Brilique περιέχει τικαγρελόρη, μέλος της χημικής τάξης των κυκλοπεντυλοτριαζολοπυριμιδινών (CPTP), η οποία είναι από του στόματος, άμεσης δράσης, εκλεκτικός και αναστρέψιμο συνδεδεμένος ανταγωνιστής του υποδοχέα P2Y₁₂ και η οποία εμποδίζει τη μεσολαβούμενη από το ADP και εξαρτώμενη από τον P2Y₁₂ ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Η τικαγρελόρη δεν εμποδίζει τη σύνδεση του ADP, αλλά όταν συνδέεται με τον P2Y₁₂ υποδοχέα εμποδίζει την επαγόμενη από το ADP μεταγωγή σήματος. Καθώς τα αιμοπετάλια συμμετέχουν στην έναρξη και/ή την εξέλιξη των θρομβωτικών επιλοκών της αθηροσκληρωτικής νόσου, η αναστολή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο ΚΑ επεισοδίων, όπως ο θάνατος, το ΕΜ ή το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Επίσης η τικαγρελόρη αυξάνει τα τοπικά επίπεδα της ενδογενούς αδενοσίνης αναστέλλοντας το μεταφορέα εξισορρόπησης συγκεντρώσεων νουκλεοσιδίων-1 (ENT-1).

Η τικαγρελόρη έχει τεκμηριωθεί ότι αυξάνει τις ακόλουθες επαγόμενες από την αδενοσίνη επιδράσεις σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με ΟΣΣ: αγγειοδιαστολή (μετρούμενη από τις αυξήσεις της στεφανιαίας ροής του αίματος σε υγιείς εθελοντές και ασθενείς με ΟΣΣ, κεφαλαλγία), αναστολή των αιμοπεταλίων (σε ολικό αίμα ανθρώπου *in vitro*) και δύσπνοια. Ωστόσο, η σχέση μεταξύ των παρατηρούμενων αυξήσεων της αδενοσίνης και των κλινικών εκβάσεων (π.χ.: νοσηρότητα-θνησιμότητα) δεν έχει διευκρινιστεί σαφώς.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Έναρξη της δράσης

Σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο (ΣΝ) υπό θεραπεία με ΑΣΟ, η τικαγρελόρη επιδεικνύει ταχεία έναρξη της φαρμακολογικής δράσης όπως επιδεικνύεται από τη μέση αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων για την τικαγρελόρη στη 0,5 ώρα μετά από 180 mg δόση φόρτισης κατά περίπου 41%, με μέγιστη αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων 89% στις 2-4 ώρες μετά τη δόση, η οποία διατηρείται μεταξύ 2-8 ωρών. Το 90% των ασθενών είχε τελικό βαθμό αναστολής της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων >70% εντός 2 ωρών μετά τη δόση.

Παρέλευση της δράσης

Εάν προγραμματίζεται επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, ο κίνδυνος αιμορραγίας με τικαγρελόρη είναι αυξημένος σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη, όταν διακόπτεται μέσα σε λιγότερο από 96 ώρες πριν από την επέμβαση.

Δεδομένα αλλαγής θεραπείας

Η αλλαγή θεραπείας από κλοπιδογρέλη 75 mg σε τικαγρελόρη 90 mg δις ημερησίως έχει ως αποτέλεσμα απόλυτη αύξηση της Αναστολής της Συσσώρευσης των Αιμοπεταλίων κατά 26,4% και η αλλαγή από τικαγρελόρη σε κλοπιδογρέλη έχει ως αποτέλεσμα απόλυτη μείωση της Αναστολής της Συσσώρευσης των Αιμοπεταλίων κατά 24,5%. Οι ασθενείς μπορούν να αλλάξουν θεραπεία από κλοπιδογρέλη σε τικαγρελόρη χωρίς διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής δράσης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η κλινική τεκμηρίωση για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της τικαγρελόρης προκύπτει από δύο δοκιμές φάσης 3:

- Τη μελέτη PLATO [PLA_Telet Inhibition and Patient Outcomes], μια σύγκριση της τικαγρελόρης έναντι της κλοπιδογρέλης, όπου και οι δύο χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με ΑΣΟ και άλλη καθιερωμένη θεραπεία.

- Τη μελέτη PEGASUS TIMI-54 [Prevention with Ticagrelor of Secondary Thrombotic Events in High-Risk Acute Coronary Syndrome Patients], μια σύγκριση της τικαγρελόρης σε συνδυασμό με ΑΣΟ έναντι μονοθεραπείας με ΑΣΟ.

Μελέτη PLATO (Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομα)

Η μελέτη PLATO συμπεριέλαβε 18.624 ασθενείς οι οποίοι παρουσιάστηκαν εντός 24 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων ασταθούς στηθάγχης (UA), εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (NSTEMI) ή εμφράγματος του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST (STEMI), και οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν αρχικά φαρμακευτικά ή με διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) ή με CABG.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Συγχορηγούμενη καθημερινά με ΑΣΟ, η τικαγρελόρη 90 mg δύο φορές ημερησίως ήταν ανώτερη των 75 mg ημερησίως κλοπιδογρέλης στην πρόληψη του σύνθετου καταληκτικού σημείου ΚΑ θανάτου, ΕΜ ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου με τη διαφορά να διαμορφώνεται από τους ΚΑ θανάτους και το ΕΜ. Οι ασθενείς έλαβαν δόση φόρτισης 300 mg κλοπιδογρέλης (πιθανόν 600 mg αν υποβλήθηκαν σε PCI) ή 180 mg τικαγρελόρης.

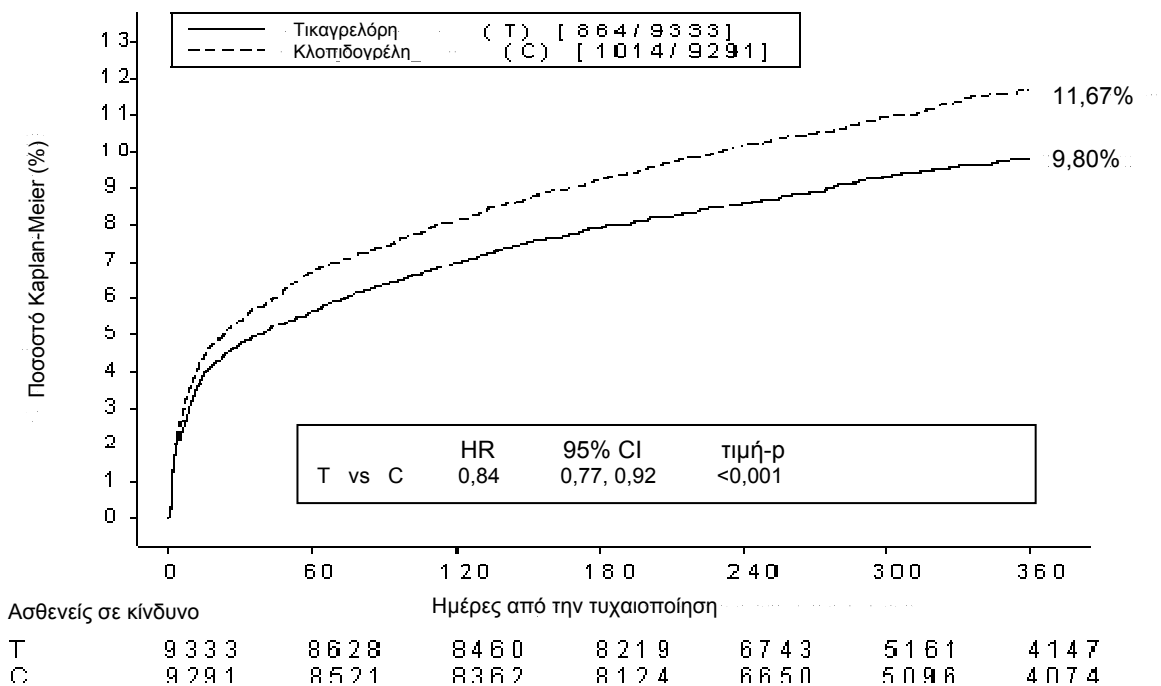
Το αποτέλεσμα εμφανίστηκε νωρίς (μείωση του απόλυτου κινδύνου [ARR] 0,6% και μείωση του σχετικού κινδύνου [RRR] 12% στις 30 ημέρες), με σταθερή επίδραση της θεραπείας για όλο το διάστημα των 12 μηνών, οδηγώντας σε ARR 1,9% το χρόνο με RRR 16%. Αυτό υποδηλώνει ότι η σωστή προσέγγιση, απαιτεί θεραπεία ασθενών με τικαγρελόρη 90 mg δύο φορές ημερησίως για 12 μήνες (βλέπε παράγραφο 4.2). Η θεραπεία 54 ασθενών με ΟΣΣ με τικαγρελόρη αντί για κλοπιδογρέλη θα αποτρέψει 1 αθηροθρομβωτικό σύμβαμα, η δε θεραπεία 91 ασθενών θα αποτρέψει 1 ΚΑ θάνατο (βλέπε Σχήμα 1 και Πίνακα 4).

Το αποτέλεσμα της θεραπείας με τικαγρελόρη έναντι της κλοπιδογρέλης παραμένει το ίδιο για πολλές υποομάδες ασθενών συμπεριλαμβανομένου του βάρους, του φύλου, του ιατρικού ιστορικού για σακχαρώδη διαβήτη, του παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου ή του μη αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ή της επαναγγείωσης, των συγχορηγούμενων θεραπειών που περιλαμβάνουν ηπαρίνη, GpIIb/IIIa αναστολείς και αναστολείς αντλίας πρωτονίων (βλέπε παράγραφο 4.5) όπως και της τελικής διάγνωσης του ενδεικτικού συμβάντος (STEMI, NSTEMI ή UA) καθώς και της επιδιωκόμενης θεραπευτικής πορείας κατά την τυχαιοποίηση (επεμβατική ή φαρμακευτική).

Μία ασθενώς σημαντική αλληλεπίδραση παρατηρήθηκε με βάση την περιοχή, όπου ενώ η αναλογία κινδύνου (HR) για το κύριο καταληκτικό σημείο είναι υπέρ της τικαγρελόρης για τον υπόλοιπο κόσμο, είναι υπέρ της κλοπιδογρέλης στη Βόρειο Αμερική, η οποία αντιπροσωπεύει περίπου το 10% του συνολικού πληθυσμού που μελετήθηκε (τιμή p αλληλεπίδρασης=0,045). Διερευνητικές αναλύσεις υποδεικνύουν μία πιθανή συσχέτιση με τη δόση ΑΣΟ καθώς παρατηρήθηκε μειωμένη αποτελεσματικότητα της τικαγρελόρης με αυξανόμενες δόσεις ΑΣΟ. Οι χρόνιες ημερήσιες δόσεις ΑΣΟ που θα συνοδεύουν την τικαγρελόρη πρέπει να είναι 75-150 mg (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Το σχήμα 1 δείχνει την εκτίμηση του κινδύνου για την πρώτη εμφάνιση οποιουδήποτε συμβάντος στο σύνθετο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας.

Σχήμα 1 - Ανάλυση κύριου κλινικού σύνθετου καταληκτικού σημείου ΚΑ θανάτου, ΕΜ και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (PLATO)



Η τικαγρελόρη μείωσε την εμφάνιση του κύριου σύνθετου καταληκτικού σημείου σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη και στους δύο πληθυσμούς UA/NSTEMI και STEMI (Πίνακας 4). Κατά συνέπεια, το Brilique 90 mg δις ημερησίως σε συνδυασμό με χαμηλή δόση ΑΣΟ μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με ΟΣΣ (ασταθή στηθάγχη, Έμφραγμα του Μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST [NSTEMI] ή Έμφραγμα του Μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST [STEMI]) συμπεριλαμβανομένων ασθενών που αντιμετωπίζονται φαρμακευτικά, και εκείνων που αντιμετωπίζονται με διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) ή με αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG).

Πίνακας 4 – Ανάλυση κύριου και δευτερευόντων καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας (PLATO)

	Τικαγρελόρη 90 mg δις ημερησίως (% ασθενείς με σύμβαμα) N=9333	Κλοπιδογρέλη 75 mg άπαξ ημερησίως (% ασθενείς με σύμβαμα) N=9291	ARR ^a (%/έτος)	RRR ^a (%) (95% CI)	Τιμή p
Καρδιαγγειακός θάνατος, EM (εξαιρείται το σιωπηλό EM) ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Πρόθεση για επεμβατική αντιμετώπιση	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Πρόθεση για φαρμακευτική αντιμετώπιση	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^δ
Καρδιαγγειακός θάνατος	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
EM (εξαιρείται το σιωπηλό EM) ^β	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045

Εγκεφαλικό επεισόδιο	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας, EM (εξαιρείται το σιωπηλό EM) ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
Καρδιαγγειακός θάνατος, σύνολο EM, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, SRI, RI, TIA, ή άλλα ATE ^γ	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0.0003 ^δ
Βέβαιη θρόμβωση της ενδοπρόθεσης (stent)	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^δ

^αARR = μείωση του Απόλυτου Κινδύνου, RRR = μείωση του Σχετικού Κινδύνου = (1-Αναλογία Κινδύνου) x 100%. Οι αρνητικές τιμές RRR υποδεικνύουν αύξηση του σχετικού κινδύνου.

^βΕξαιρείται το σιωπηλό EM.

^γSRI = σοβαρή υποτροπιάζουσα ισχαιμία, RI = υποτροπιάζουσα ισχαιμία, TIA = παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, ATE = αρτηριακό θρομβωτικό επεισόδιο. Στο σύνολο των εμφραγμάτων μυοκαρδίου περιλαμβάνεται το σιωπηλό έμφραγμα του μυοκαρδίου, όπου ως ημερομηνία του συμβάματος ορίζεται η ημερομηνία που ανακαλύφθηκε.

^δΤιμή ονομαστικής σημαντικότητας. Όλες οι άλλες είναι τυπικά στατιστικώς σημαντικές μέσω προκαθορισμένης ιεραρχικής δοκιμασίας.

PLATO γενετική υπομελέτη

Η γονοτύπηση των CYP2C19 και ABCB1 σε 10.285 ασθενείς της PLATO παρείχε συσχετίσεις των γονοτυπικών ομάδων με τις εκβάσεις της PLATO. Η ανωτερότητα της τικαγρελόρης έναντι της κλοπιδογρέλης στη μείωση των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων δεν επηρεάστηκε σημαντικά από το γονότυπο του CYP2C19 ή του ABCB1 των ασθενών. Ομοίως με τη συνολική μελέτη PLATO, η συνολική Μείζονα αιμορραγία κατά PLATO δεν διέφερε μεταξύ της τικαγρελόρης και της κλοπιδογρέλης, ανεξάρτητα από το γονότυπο του CYP2C19 ή του ABCB1. Η μη σχετιζόμενη με CABG μείζονα αιμορραγία κατά PLATO αυξήθηκε με την τικαγρελόρη σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη σε ασθενείς με μία ή περισσότερες απώλειες των λειτουργικών αλληλίων του CYP2C19, αλλά ήταν όμοια με την κλοπιδογρέλη σε ασθενείς χωρίς απώλεια λειτουργικού αλληλίου.

Συνδυασμός Αποτελεσματικότητας και Ασφάλειας

Ένα συνδυασμένο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας και ασφάλειας (KA θάνατος, EM, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή κατά PLATO «Συνολική Μείζων» αιμορραγία) υποδεικνύει ότι το όφελος στην αποτελεσματικότητα της τικαγρελόρης έναντι της κλοπιδογρέλης δεν αντισταθμίζεται από τα μείζονα αιμορραγικά συμβάντα (ARR 1,4%, RRR 8%, HR 0,92, p=0,0257) για διάστημα 12 μηνών μετά το ΟΣΣ.

Κλινική ασφάλεια

Υπομελέτη Holter:

Για τη μελέτη της εμφάνισης κοιλιακών παύσεων και άλλων επεισοδίων αρρυθμίας κατά τη διάρκεια της PLATO, οι ερευνητές πραγματοποίησαν παρακολούθηση με Holter σε μία υποομάδα 3000 περίπου ασθενών, εκ των οποίων περίπου οι 2000 είχαν καταγραφές τόσο κατά την οξεία φάση του ΟΣΣ όσο και μετά από ένα μήνα. Η κύρια μεταβλητή ενδιαφέροντος ήταν η εμφάνιση κοιλιακών παύσεων ≥ 3 δευτερόλεπτα. Περισσότεροι ασθενείς είχαν κοιλιακές παύσεις με την τικαγρελόρη (6,0%) σε σχέση με την κλοπιδογρέλη (3,5%) στην οξεία φάση, και 2,2% και 1,6% αντιστοίχως μετά από 1 μήνα (βλέπε παράγραφο 4.4). Η αύξηση στις κοιλιακές παύσεις στην οξεία φάση του ΟΣΣ ήταν συχνότερη στους ασθενείς υπό τικαγρελόρη με ιστορικό ΧΚΑ (9,2% έναντι 5,4% σε ασθενείς χωρίς ιστορικό ΧΚΑ^γ για τους ασθενείς υπό κλοπιδογρέλη, 4,0% σε εκείνους με ιστορικό έναντι 3,6% σε εκείνους χωρίς ιστορικό ΧΚΑ). Αυτή η ανισορροπία δεν εμφανίστηκε στον ένα μήνα: 2,0% έναντι 2,1% για τους ασθενείς υπό θεραπεία τικαγρελόρης με ή χωρίς ιστορικό ΧΚΑ αντίστοιχα^γ και 3,8% έναντι 1,4% με κλοπιδογρέλη. Δεν υπήρξαν ανεπιθύμητα κλινικά επακόλουθα που να συνδέονται με αυτήν την ανισορροπία

(συμπεριλαμβανομένης της τοποθέτησης βηματοδότη) σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Μελέτη PEGASUS (Ιστορικό Εμφράγματος του Μυοκαρδίου)

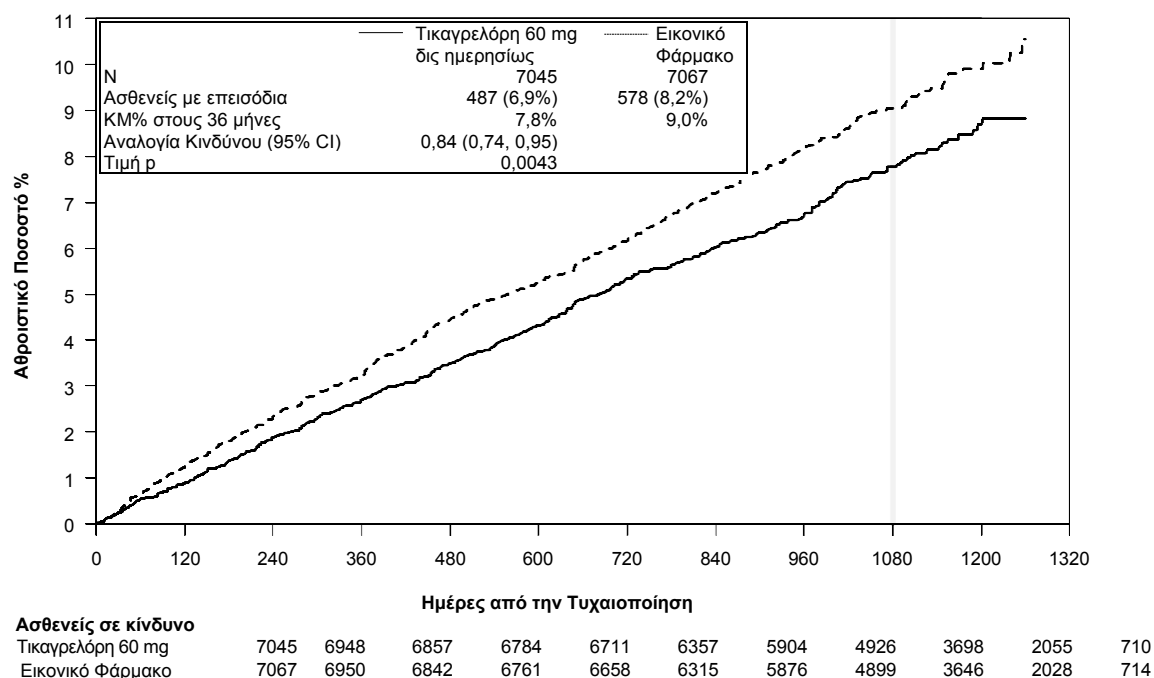
Η μελέτη PEGASUS TIMI-54 ήταν μια μελέτη 21.162 ασθενών, καθοδηγούμενη από συμβάντα, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων, διεθνής πολυκεντρική μελέτη για την εκτίμηση της πρόληψης αθηροθρομβωτικών επεισοδίων με την τικαγρελόρη χορηγούμενη σε 2 δόσεις (είτε 90 mg δις ημερησίως ή 60 mg δις ημερησίως) σε συνδυασμό με χαμηλή δόση ΑΣΟ (75-150 mg), σε σύγκριση με μονοθεραπεία με ΑΣΟ σε ασθενείς με ιστορικό ΕΜ και επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου για αθηροθρόμβωση.

Οι ασθενείς ήταν κατάλληλοι για συμμετοχή εάν είχαν ηλικία 50 ετών ή μεγαλύτερη, ιστορικό ΕΜ (1 έως 3 έτη προ της τυχαιοποίησης) και τουλάχιστον έναν από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης αθηροθρόμβωσης: ηλικία ≥ 65 ετών, σακχαρώδη διαβήτη που χρήζει θεραπείας, δεύτερο προηγούμενο ΕΜ, ενδείξεις πολυαγγειακής ΣΝ, ή χρόνια νεφρική δυσλειτουργία μη τελικού σταδίου.

Οι ασθενείς δεν ήταν κατάλληλοι προς ένταξη εάν υπήρχε προγραμματισμένη χορήγηση ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων P2Y12, διπυριδαμόλης, σιλοσταζόλης, ή αντιπηκτικής θεραπείας κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης· εάν είχαν αιμορραγική διαταραχή ή ιστορικό ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή ενδοκρανιακής αιμορραγίας, όγκο του κεντρικού νευρικού συστήματος ή ενδοκρανιακές αγγειακές διαταραχές· εάν είχαν αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα εντός των προηγούμενων 6 μηνών ή υποβλήθηκαν σε μείζονα χειρουργική επέμβαση εντός των προηγούμενων 30 ημερών.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Σχήμα 2 - Ανάλυση κύριου κλινικού σύνθετου καταληκτικού σημείου ΚΑ θανάτου, ΕΜ και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (PEGASUS)



Πίνακας 5- Ανάλυση κύριων και δευτερευόντων καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας (PEGASUS)

	Τικαγρελόρη 60 mg δις ημερησίως +ΑΣΟ N = 7045			Μονοθεραπεία ΑΣΟ N = 7067		τιμή <i>p</i>
Χαρακτηριστικό	Ασθενείς με επεισόδια	KM %	HR (95% CI)	Ασθενείς με επεισόδια	KM %	
Κύριο καταληκτικό σημείο						
Σύνθετο ΚΑ Θανάτου/ΕΜ/ Αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου	487 (6,9%)	7,8%	0,84 (0,74, 0,95)	578 (8,2%)	9,0%	0,0043 (s)
ΚΑ θάνατος	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	0,0676
ΕΜ	285 (4,0%)	4,5%	0,84 (0,72, 0,98)	338 (4,8%)	5,2%	0,0314
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	91 (1,3%)	1,5%	0,75 (0,57, 0,98)	122 (1,7%)	1,9%	0,0337
Δευτερεύον καταληκτικό σημείο						
ΚΑ θάνατος	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	-
Θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας	289 (4,1%)	4,7%	0,89 (0,76, 1,04)	326 (4,6%)	5,2%	-

Η αναλογία κινδύνου και οι τιμές *p* υπολογίζονται ξεχωριστά για την τικαγρελόρη έναντι της μονοθεραπείας με ΑΣΟ από το μοντέλο αναλογικών κινδύνων Cox με την ομάδα θεραπείας ως τη μόνη ερμηνευτική μεταβλητή.

Ποσοστό KM υπολογισμένο στους 36 μήνες.

Σημείωση: ο αριθμός των πρώτων επεισοδίων για τις συνιστώσες ΚΑ θανάτου, ΕΜ και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου είναι ο πραγματικός αριθμός πρώτων επεισοδίων για κάθε συνιστώσα και δεν αθροίζονται στον αριθμό των επεισοδίων του σύνθετου καταληκτικού σημείου

(s) Υποδεικνύει στατιστική σημαντικότητα.

CI = Διάστημα εμπιστοσύνης, ΚΑ = Καρδιαγγειακό, HR = Αναλογία κινδύνου, KM = Kaplan-Meier, ΕΜ = Έμφραγμα μυοκαρδίου, N = Αριθμός ασθενών.

Τόσο τα 60 mg δις ημερησίως όσο και τα 90 mg δις ημερησίως σχήματα της τικαγρελόρης σε συνδυασμό με ΑΣΟ υπερέχαν έναντι της μονοθεραπείας με ΑΣΟ στην πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων (σύνθετο καταληκτικό σημείο: ΚΑ θάνατος, ΕΜ και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο), με σταθερό θεραπευτικό αποτέλεσμα καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης, επιφέροντας 16% RRR και 1,27% ARR για την τικαγρελόρη 60 mg και 15% RRR και 1,19% ARR για την τικαγρελόρη 90 mg.

Παρότι τα προφίλ αποτελεσματικότητας των 90 mg και των 60 mg ήταν παρόμοια, υπάρχουν δεδομένα ότι η χαμηλότερη δόση έχει καλύτερο προφίλ ανοχής και ασφάλειας σε σχέση με τον κίνδυνο των αιμορραγικών επεισοδίων και της δύσπνοιας. Κατά συνέπεια, μόνο το Brilique 60 mg δις ημερησίως συγχρησιμοποιείται με ΑΣΟ συνιστάται για την πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων (ΚΑ θάνατο, ΕΜ και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) σε ασθενείς με ιστορικό ΕΜ και υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης αθηροθρομβωτικού επεισοδίου.

Έναντι της μονοθεραπείας με ΑΣΟ, η τικαγρελόρη 60 mg δις ημερησίως μείωσε σημαντικά το κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο ΚΑ θάνατο, ΕΜ και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Κάθε μια από τις συνιστώσες συνεισέφερε στη μείωση του κύριου σύνθετου καταληκτικού σημείου (ΚΑ θάνατος 17% RRR, ΕΜ 16% RRR και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο 25% RRR).

Η μείωση του σχετικού κινδύνου για το σύνθετο καταληκτικό σημείο από 1 έως 360 ημέρες (17%

RRR) και από τις 361 ημέρες και μετά (16% RRR) ήταν παρόμοια. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της τικαγρελόρης μετά από 3 χρόνια παρατεταμένης θεραπείας.

Δεν υπήρξε καμία ένδειξη οφέλους (καμία μείωση στο κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο ΚΑ θανάτου, ΕΜ και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, αλλά αύξηση της μείζονος αιμορραγίας) όταν η τικαγρελόρη 60 mg δύο φορές ημερησίως χορηγήθηκε σε κλινικά σταθερούς ασθενείς >2 χρόνια από το ΕΜ, ή περισσότερο από ένα έτος μετά τη διακοπή προγενέστερης θεραπείας με αναστολέα των υποδοχέων του ADP (βλέπε επίσης παράγραφο 4.2).

Κλινική ασφάλεια

Το ποσοστό διακοπών με τικαγρελόρη 60 mg λόγω αιμορραγίας και δύσπνοιας ήταν υψηλότερο σε ασθενείς >75 ετών (42%) από ό, τι σε νεότερους ασθενείς (εύρος: 23-31%), με μια διαφορά έναντι του εικονικού φαρμάκου μεγαλύτερη από 10% (42% έναντι 29%) σε ασθενείς ηλικίας >75 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής αποτελεσμάτων μελετών με το Brilique σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού σε οξεία στεφανιαία σύνδρομο (ΟΣΣ) και ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΕΜ) (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η τικαγρελόρη επιδεικνύει γραμμική φαρμακοκινητική και η έκθεση στην τικαγρελόρη και στον δραστικό μεταβολίτη (AR-C124910XX) είναι περίπου ανάλογη της δόσης μέχρι τα 1260 mg.

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της τικαγρελόρης είναι ταχεία με διάμεσο t_{max} περίπου 1,5 ώρα. Ο σχηματισμός του κύριου κυκλοφορούντος μεταβολίτη AR-C124910XX (επίσης δραστικός) από την τικαγρελόρη είναι ταχύς με διάμεσο t_{max} περίπου 2,5 ώρες. Μετά από μία εφάπαξ δόση από του στόματος 90 mg τικαγρελόρης υπό συνθήκες νηστείας σε υγιή άτομα, η C_{max} είναι 529 ng/ml και η AUC είναι 3451 ng*h/ml. Η αναλογία μεταβολίτη/μητρικής ουσίας είναι 0,28 για τη C_{max} και 0,42 για την AUC. Η φαρμακοκινητική της τικαγρελόρης και του AR-C124910XX σε ασθενείς με ιστορικό ΕΜ ήταν γενικά παρόμοια με εκείνη του πληθυσμού με ΟΣΣ. Με βάση μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού της μελέτης PEGASUS η διάμεση C_{max} της τικαγρελόρης ήταν 391 ng/ml και η AUC ήταν 3801 ng*h/ml στη σταθεροποιημένη κατάσταση για την τικαγρελόρη 60 mg. Για την τικαγρελόρη 90 mg η C_{max} ήταν 627 ng/ml και η AUC ήταν 6255 ng*h/ml στη σταθεροποιημένη κατάσταση.

Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της τικαγρελόρης εκτιμήθηκε ότι είναι 36%. Η κατανάλωση γεύματος με μεγάλη περιεκτικότητα σε λιπαρά είχε ως αποτέλεσμα 21% αύξηση στην AUC της τικαγρελόρης και 22% μείωση στη C_{max} του δραστικού μεταβολίτη αλλά δεν είχε επίδραση στη C_{max} της τικαγρελόρης ή στην AUC του δραστικού μεταβολίτη. Αυτές οι μικρές μεταβολές θεωρούνται ελάχιστης κλινικής σημασίας. Ως εκ τούτου, η τικαγρελόρη μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή. Η τικαγρελόρη όπως και ο δραστικός της μεταβολίτης είναι υποστρώματα της P-gr.

Η τικαγρελόρη ως θρυμματισμένα δισκία αναμειγμένα με νερό, που λαμβάνονται από το στόμα ή που χορηγούνται μέσω ρινογαστρικού σωλήνα στο στομάχι, έχουν ανάλογη βιοδιαθεσιμότητα με τα ολόκληρα δισκία σχετικά με τις AUC και C_{max} για την τικαγρελόρη και το δραστικό μεταβολίτη. Η αρχική έκθεση (0,5 και 1 ώρα μετά τη δόση) των θρυμματισμένων δισκίων αναμειγμένων με νερό ήταν υψηλότερη σε σύγκριση με τα ολόκληρα δισκία, με γενικά πανομοιότυπο προφίλ συγκέντρωσης στη συνέχεια (2 έως 48 ώρες).

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής της τικαγρελόρης σε σταθερή κατάσταση είναι 87,5 l. Η τικαγρελόρη και ο δραστικός της μεταβολίτης συνδέονται εκτενώς με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου

πλάσματος (>99,0%).

Βιομετασχηματισμός

Το CYP3A4 είναι το κύριο ένζυμο υπεύθυνο για το μεταβολισμό της τικαγρελόρης και για το σχηματισμό του δραστικού μεταβολίτη ενώ η αλληλεπίδρασή τους με άλλα υποστρώματα του CYP3A κυμαίνεται από ενεργοποίηση μέχρι αναστολή.

Ο κύριος μεταβολίτης της τικαγρελόρης είναι ο AR-C124910XX, ο οποίος είναι επίσης δραστικός όπως προσδιορίζεται από την *in vitro* σύνδεση στον αιμοπεταλιακό υποδοχέα P2Y₁₂ του ADP. Η συστηματική έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη είναι περίπου 30-40% αυτής που επιτυγχάνεται με την τικαγρελόρη.

Αποβολή

Η κύρια οδός αποβολής της τικαγρελόρης είναι μέσω του ηπατικού μεταβολισμού. Όταν χορηγείται ραδιοσημασμένη τικαγρελόρη, η μέση ανάκτηση ραδιενέργειας είναι περίπου 84% (57,8% στα κόπρανα, 26,5% στα ούρα). Η ανάκτηση της τικαγρελόρης και του δραστικού μεταβολίτη από τα ούρα ήταν μικρότερη του 1% της δόσης και για τα δύο. Η κύρια οδός αποβολής του δραστικού μεταβολίτη είναι πιθανότατα μέσω της χολικής έκκρισης. Ο μέσος $t_{1/2}$ ήταν περίπου 7 ώρες για την τικαγρελόρη και 8,5 ώρες για το δραστικό μεταβολίτη.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Παρατηρήθηκε υψηλότερη έκθεση στην τικαγρελόρη (περίπου 25% για C_{max} και AUC) και στο δραστικό μεταβολίτη σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικία ≥ 75 ετών) με ΟΣΣ σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς από τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού. Αυτές οι διαφορές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές (βλέπε παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η τικαγρελόρη δεν έχει αξιολογηθεί σε παιδιατρικό πληθυσμό (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.1).

Φύλο

Παρατηρήθηκε υψηλότερη έκθεση στην τικαγρελόρη και στο δραστικό μεταβολίτη σε γυναίκες σε σύγκριση με άντρες. Οι διαφορές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η έκθεση στην τικαγρελόρη ήταν περίπου 20% χαμηλότερη και η έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη ήταν περίπου 17% υψηλότερη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min) σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι C_{max} και AUC για την τικαγρελόρη ήταν 12% και 23% υψηλότερες σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τα αντίστοιχα υγιή άτομα, ωστόσο η επίδραση της τικαγρελόρης στην αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Η τικαγρελόρη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και δεν υπάρχουν πληροφορίες φαρμακοκινητικών δεδομένων για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς που είχαν μέτρια ή σοβαρή άνοδο σε μία ή περισσότερες εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας κατά την έναρξη, οι συγκεντρώσεις πλάσματος της τικαγρελόρης ήταν κατά μέσο όρο παρόμοιες ή ελαφρά υψηλότερες σε σύγκριση με εκείνους χωρίς αυξήσεις κατά την έναρξη. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Εθνικότητα

Οι ασθενείς Ασιατικής προέλευσης είχαν 39% υψηλότερη μέση βιοδιαθεσιμότητα σε σύγκριση με τους Καυκάσιους ασθενείς. Οι ασθενείς που αυτοπροσδιορίστηκαν ως μαύροι είχαν 18% χαμηλότερη βιοδιαθεσιμότητα της τικαγρελόρης σε σύγκριση με τους Καυκάσιους ασθενείς. Σε κλινικές

φαρμακολογικές μελέτες, η έκθεση (C_{max} και AUC) στην τικαγρελόρη σε Ιάπωνες ήταν περίπου 40% (20% μετά την προσαρμογή για το βάρος σώματος) υψηλότερη σε σύγκριση με αυτή των Καυκάσιων. Η έκθεση των ασθενών που αυτοπροσδιορίστηκαν ως Ισπανόφωνοι ή Λατίνοι ήταν παρόμοια με εκείνη των Καυκάσιων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα για την τικαγρελόρη και τον κύριο μεταβολίτη της δεν δείχνουν μη αποδεκτό κίνδυνο για ανεπιθύμητες επιδράσεις στον άνθρωπο με βάση συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων και δυνητικής γονοτοξικότητας.

Ερεθισμός του γαστρεντερικού συστήματος παρατηρήθηκε σε αρκετά είδη ζώων σε κλινικά σχετικά επίπεδα έκθεσης (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σε θηλυκούς αρουραίους, η τικαγρελόρη σε υψηλές δόσεις έδειξε μία αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης όγκων της μήτρας (αδενοκαρκίνωμα) και μία αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης ηπατικών αδενωμάτων. Ο μηχανισμός για την ανάπτυξη όγκων στη μήτρα είναι ενδεχομένως ορμονική ανισορροπία που μπορεί να οδηγήσει σε όγκους στους αρουραίους. Ο μηχανισμός για τα ηπατικά αδενώματα ενδεχομένως οφείλεται σε ενζυμική επαγωγή στο ήπαρ, ειδικό για τα τρωκτικά. Έτσι, τα ευρήματα καρκινογένεσης θεωρείται απίθανο να είναι σχετικά για τους ανθρώπους.

Στους αρουραίους παρατηρήθηκαν ελάχιστονες ανωμαλίες ανάπτυξης με τοξικές δόσεις για τη μητέρα (όριο ασφάλειας 5,1). Σε κουνέλια παρατηρήθηκε ελαφριά καθυστέρηση στην ωρίμανση του ήπατος και στην ανάπτυξη του σκελετού στα έμβρυα με υψηλές δόσεις χωρίς να παρατηρηθεί τοξικότητα για τη μητέρα (όριο ασφάλειας 4,5).

Μελέτες σε αρουραίους και κουνέλια έδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγή, με ελαφρώς μειωμένη πρόσληψη βάρους σώματος για τη μητέρα, μειωμένη βιωσιμότητα των νεογνών και μειωμένο βάρος κατά τη γέννηση, με καθυστερημένη ανάπτυξη. Η τικαγρελόρη προκάλεσε ανώμαλους κύκλους (κυρίως παρατεταμένους κύκλους) σε θηλυκούς αρουραίους, αλλά δεν επηρέασε τη συνολική γονιμότητα των αρσενικών και των θηλυκών αρουραίων. Οι φαρμακοκινητικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με ραδιοεπισημασμένη τικαγρελόρη έδειξαν ότι η μητρική ένωση και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα των αρουραίων (βλέπε παράγραφο 4.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μαννιτόλη (E421)

Όξινο φωσφορικό ασβέστιο διωδρικό

Στεατικό μαγνήσιο (E470b)

Άμυλο καρβοξυμεθυλωμένο νατρίουχο τύπου A

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)

Επικάλυψη δισκίου

Τάλκης

Διοξειδίο του τιτανίου (E171)

Κίτρινο οξειδίο του σιδήρου (E172)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

Υπρομελλόζη (E464)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

- Διαφανής PVC-PVDC/Al κυψέλη (με σύμβολα ήλιος/φεγγάρι) των 10 δισκίων: κουτιά των 60 δισκίων (6 κυψέλες) και των 180 δισκίων (18 κυψέλες).
- Διαφανής PVC-PVDC/Al ημερολογιακή κυψέλη (με σύμβολα ήλιος/φεγγάρι) των 14 δισκίων: κουτιά των 14 δισκίων (1 κυψέλη), των 56 δισκίων (4 κυψέλες), και των 168 δισκίων (12 κυψέλες).
- Διαφανής PVC-PVDC/Al διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης των 10 δισκίων: κουτιά των 100x1 δισκίων (10 κυψέλες).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/655/001-006

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 03 Δεκεμβρίου 2010
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 17 Ιουλίου 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Brilique 90 mg δισκία διασπειρόμενα στο στόμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο διασπειρόμενο στο στόμα περιέχει 90 mg τικαγρελόρης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο διασπειρόμενο στο στόμα.

Στρογγυλά, επίπεδα, με λοξοτμημένες άκρες, λευκά έως ωχρά ροζ δισκία διασπειρόμενα στο στόμα σημειωμένα με «90» πάνω από «ΤΙ» στη μία πλευρά και λεία από την άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Brilique, συγχρηγούμενο με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ), ενδείκνυται για την πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ενήλικες ασθενείς με

- οξεία στεφανιαία σύνδρομα (ΟΣΣ) ή
- ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΕΜ) και υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης αθηροθρομβωτικού επεισοδίου (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Οι ασθενείς που λαμβάνουν Brilique πρέπει επίσης να λαμβάνουν καθημερινά χαμηλή δόση συντήρησης ΑΣΟ 75-150 mg, εκτός εάν αντενδείκνυται συγκεκριμένα.

Οξεία στεφανιαία σύνδρομα

Η θεραπεία με Brilique πρέπει να ξεκινάει με μία εφάπαξ δόση φόρτισης των 180 mg (δύο δισκία των 90 mg) και μετά να συνεχίζεται με 90 mg δύο φορές ημερησίως. Η θεραπεία με Brilique 90 mg δύο φορές ημερησίως συνιστάται για 12 μήνες σε ασθενείς με ΟΣΣ εκτός εάν η διακοπή ενδείκνυται κλινικά (βλέπε παράγραφο 5.1).

Ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου

Το Brilique 60 mg δις ημερησίως είναι η συνιστώμενη δόση όταν απαιτείται παρατεταμένη θεραπεία για ασθενείς με ιστορικό ΕΜ τουλάχιστον ενός έτους και υψηλό κίνδυνο αθηροθρομβωτικού επεισοδίου (βλέπε παράγραφο 5.1). Η αγωγή μπορεί να αρχίζει χωρίς διακοπή ως θεραπεία συνέχισης μετά την αρχική αγωγή διάρκειας ενός έτους με Brilique 90 mg ή άλλη θεραπεία με αναστολέα των υποδοχέων της διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP) σε ασθενείς με ΟΣΣ και υψηλό κίνδυνο αθηροθρομβωτικού επεισοδίου. Η αγωγή μπορεί επίσης να ξεκινήσει εντός διαστήματος 2 ετών μετά το ΕΜ, ή εντός ενός έτους μετά τη διακοπή της προγενέστερης θεραπείας με αναστολέα των υποδοχέων του ADP. Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της τικαγρελόρης πέραν των 3 ετών παρατεταμένης χρήσης.

Εάν απαιτείται αλλαγή θεραπείας, η πρώτη δόση του Brilique πρέπει να χορηγείται 24 ώρες μετά την τελευταία δόση άλλης αντιαιμοπεταλιακής φαρμακευτικής αγωγής.

Παραλειφθείσα δόση

Παρεκκλίσεις από τη θεραπεία πρέπει επίσης να αποφεύγονται. Ο ασθενής που παραλείπει μία δόση Brilique πρέπει να λάβει μόνο ένα δισκίο (την επόμενη δόση του) την καθορισμένη ώρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους (βλέπε παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2). Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη θεραπεία ασθενών υπό αιμοδιύλιση και ως εκ τούτου η τικαγρελόρη δε συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η τικαγρελόρη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και η χρήση της σε αυτούς τους ασθενείς ως εκ τούτου αντενδίδκνται (βλέπε παράγραφο 4.3). Οι διαθέσιμες πληροφορίες για ασθενείς με μέτριου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία είναι περιορισμένες. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας, ωστόσο η τικαγρελόρη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2). Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της τικαγρελόρης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Το Brilique μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Τα δισκία διασπειρόμενα στο στόμα μπορούν να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικά του Brilique 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία για τους ασθενείς που έχουν δυσκολία στην κατάποση των ολόκληρων δισκίων ή για τους οποίους υπάρχει μία προτίμηση για δισκία διασπειρόμενα στο στόμα. Το δισκίο πρέπει να τοποθετείται πάνω στη γλώσσα, όπου θα διασπαρεί ταχέως στον σίελο. Στη συνέχεια, μπορεί να καταποθεί με ή χωρίς νερό (βλέπε παράγραφο 5.2). Το δισκίο μπορεί επίσης να διασπαρεί σε νερό και να χορηγηθεί μέσω ενός ρινογαστρικού σωλήνα (CH8 ή μεγαλύτερου). Είναι σημαντικό να ξεπλένεται ο ρινογαστρικός σωλήνας με νερό κατευθείαν μετά τη χορήγηση του μίγματος. Δεν είναι διαθέσιμο δισκίο διασπειρόμενο στο στόμα 60 mg.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 (βλέπε παράγραφο 4.8).
- Ενεργός παθολογική αιμορραγία.
- Ιστορικό ενδοκρανιακής αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 4.8).
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2)
- Συγχορήγηση τικαγρελόρης με ισχυρούς CYP3A4 αναστολείς (π.χ. κετοконаζόλη, κλαριθρομυκίνη, νεφαζοδόνη, ριτοναβίρη και αταζαναβίρη), καθώς η συγχορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της έκθεσης στην τικαγρελόρη (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κίνδυνος αιμορραγίας

Η χρήση της τικαγρελόρης σε ασθενείς με γνωστό αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγία πρέπει να σταθμίζεται έναντι του οφέλους αναφορικά με την πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.1). Εάν ενδείκνυται κλινικά, η τικαγρελόρη πρέπει να χρησιμοποιείται

με προσοχή στις ακόλουθες ομάδες ασθενών:

- Ασθενείς με προδιάθεση για αιμορραγία (π.χ. εξαιτίας πρόσφατου τραύματος, πρόσφατης χειρουργικής επέμβασης, διαταραχών της πήξης του αίματος, ενεργής ή πρόσφατης γαστρεντερικής αιμορραγίας). Η χρήση της τικαγρελόρης αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργό παθολογική αιμορραγία, σε εκείνους με ιστορικό ενδοκρανιακής αιμορραγίας και σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.3).
- Ασθενείς υπό ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (π.χ. μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), από του στόματος αντιπηκτικά και/ή ινωδολυτικά) εντός 24 ωρών από τη χορήγηση τικαγρελόρης.

Η μετάγγιση αιμοπεταλίων σε υγιείς εθελοντές δεν αντιστρέφει την αντιαιμοπεταλιακή δράση της τικαγρελόρης και είναι απίθανο να έχει κλινικό όφελος σε ασθενείς με αιμορραγία. Καθώς η συγχορήγηση της τικαγρελόρης με δεσμοπρεσσίνη δε μείωσε το χρόνο ροής, η δεσμοπρεσσίνη είναι απίθανο να είναι αποτελεσματική στον έλεγχο των κλινικών αιμορραγικών συμβάντων (βλέπε παράγραφο 4.5).

Αντινωδολυτική θεραπεία (αμινοκαπροϊκό οξύ ή τρανεξαμικό οξύ) και/ή θεραπεία με ανασυνδυασμένο παράγοντα VIIa μπορεί να αυξήσουν την αιμόσταση. Η τικαγρελόρη μπορεί να συνεχιστεί αφού ταυτοποιηθεί και ελεγχθεί η αιτία της αιμορραγίας.

Χειρουργική επέμβαση

Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευτούν και να πληροφορούν τους ιατρούς και τους οδοντίατρους ότι λαμβάνουν τικαγρελόρη πριν από τον προγραμματισμό για οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση και πριν ληφθεί οποιοδήποτε νέο φαρμακευτικό προϊόν.

Σε ασθενείς της μελέτης PLATO που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG), η τικαγρελόρη παρουσίασε περισσότερη αιμορραγία από την κλοπιδογρέλη όταν διακόπηκε μέσα σε 1 ημέρα πριν από την χειρουργική επέμβαση, αλλά παρόμοιο ποσοστό μειζόνων αιμορραγιών σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη μετά τη διακοπή της θεραπείας 2 ή περισσότερες ημέρες πριν την χειρουργική επέμβαση (βλέπε παράγραφο 4.8). Εάν ο ασθενής πρόκειται να υποβληθεί σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση και δεν είναι επιθυμητή η αντιαιμοπεταλιακή δράση, η τικαγρελόρη πρέπει να διακόπτεται 7 ημέρες πριν τη χειρουργική επέμβαση (βλέπε παράγραφο 5.1).

Ασθενείς με προηγούμενο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Ασθενείς με ΟΣΣ και προηγούμενο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο μπορούν να λάβουν θεραπεία με τικαγρελόρη για διάστημα έως 12 μηνών (μελέτη PLATO).

Στη μελέτη PEGASUS, σε ασθενείς με ιστορικό ΕΜ δεν συμπεριελήφθησαν ασθενείς με προηγούμενο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Κατά συνέπεια, απουσία δεδομένων, δεν συνιστάται θεραπεία για διάστημα μεγαλύτερο του ενός έτους σε αυτή την κατηγορία ασθενών.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η χρήση της τικαγρελόρης αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.3). Η εμπειρία με την τικαγρελόρη σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία είναι περιορισμένη, κατά συνέπεια συνιστάται προσοχή για αυτήν την κατηγορία ασθενών (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ασθενείς σε κίνδυνο για επεισόδια βραδυκαρδίας

Εξαιτίας της παρατήρησης κυρίως ασυμπτωματικών κοιλιακών παύσεων σε μία πρώιμη κλινική μελέτη, ασθενείς σε αυξημένο κίνδυνο για επεισόδια βραδυκαρδίας (π.χ. ασθενείς χωρίς βηματοδότη που έχουν σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, 2^{ου} ή 3^{ου} βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό ή συγκοπή σχετιζόμενη με βραδυκαρδία) αποκλείστηκαν από τις κύριες μελέτες αξιολόγησης της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της τικαγρελόρης. Ως εκ τούτου, λόγω περιορισμένης κλινικής εμπειρίας, η τικαγρελόρη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε τέτοιους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.1).

Επιπλέον, πρέπει να δίνεται προσοχή όταν χορηγείται τικαγρελόρη ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επάγουν βραδυκαρδία. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν στοιχεία κλινικά σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών στη δοκιμή PLATO μετά από ταυτόχρονη χορήγηση με ένα ή περισσότερα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επάγουν βραδυκαρδία (π.χ. 96% β-αποκλειστές, 33% αποκλειστές διαύλων ασβεστίου διλτιαζέμη και βεραπαμίλη, και 4% διγοξίνη) (βλέπε παράγραφο 4.5).

Κατά τη διάρκεια της υπομελέτης Holter στην PLATO, περισσότεροι ασθενείς είχαν κοιλιακές παύσεις ≥ 3 δευτερόλεπτα με την τικαγρελόρη από ό,τι με την κλοπιδογρέλη κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου τους. Η αύξηση των κοιλιακών παύσεων με την τικαγρελόρη, που ανιχνεύθηκαν με Holter, ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ) από ό,τι στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, αλλά όχι στον ένα μήνα υπό τικαγρελόρη ή σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη. Δεν υπήρχαν ανεπιθύμητες κλινικές επιπτώσεις σχετιζόμενες με αυτήν την διαταραχή (συμπεριλαμβανομένης της συγκοπής ή της τοποθέτησης βηματοδότη) σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών (βλέπε παράγραφο 5.1).

Δύσπνοια

Αναφέρθηκε δύσπνοια σε ασθενείς υπό θεραπεία με τικαγρελόρη. Η δύσπνοια είναι συνήθως ήπια έως μέτρια σε ένταση και συχνά υποχωρεί χωρίς να χρειάζεται διακοπή της θεραπείας. Ασθενείς με άσθμα/χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) μπορεί να έχουν αυξημένο απόλυτο κίνδυνο να εμφανίσουν δύσπνοια με την τικαγρελόρη. Η τικαγρελόρη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό άσθματος και/ή ΧΑΠ. Ο μηχανισμός δεν έχει διευκρινιστεί. Εάν ο ασθενής αναφέρει νέα, παρατεταμένη ή επιδεινωμένη δύσπνοια αυτό πρέπει να διερευνηθεί πλήρως και αν δεν είναι ανεκτή, η θεραπεία με τικαγρελόρη πρέπει να διακοπεί. Για περαιτέρω πληροφορίες βλέπε παράγραφο 4.8.

Αύξηση κρεατινίνης

Τα επίπεδα κρεατινίνης μπορεί να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τικαγρελόρη. Ο μηχανισμός δεν έχει διευκρινιστεί. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να ελέγχεται σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική. Σε ασθενείς με ΟΣΣ, συνιστάται επίσης έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας ένα μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας με τικαγρελόρη, δίνοντας ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς ≥ 75 ετών, ασθενείς με μέτρια/σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και σε εκείνους που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης (ARB).

Αύξηση ουρικού οξέος

Υπερουριχαιμία μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τικαγρελόρη (βλέπε παράγραφο 4.8). Συνιστάται προσοχή στους ασθενείς με ιστορικό υπερουριχαιμίας ή ουρικής αρθρίτιδας. Ως προληπτικό μέτρο, δεν ενθαρρύνεται η χρήση τικαγρελόρης σε ασθενείς με νεφροπάθεια από ουρικό οξύ.

Άλλα

Με βάση τη συσχέτιση που παρατηρήθηκε στην PLATO μεταξύ της δόσης συντήρησης του ΑΣΟ και της σχετικής αποτελεσματικότητας της τικαγρελόρης σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη, η συγχορήγηση της τικαγρελόρης και υψηλής δόσης συντήρησης ΑΣΟ (>300 mg) δε συνιστάται (βλέπε παράγραφο 5.1).

Πρόωρη διακοπή

Η πρόωρη διακοπή οποιασδήποτε αντιαμοπεταλιακής θεραπείας, συμπεριλαμβανομένου του Brilique, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακό (ΚΑ) θάνατο ή ΕΜ λόγω της υποκείμενης νόσου του ασθενούς. Ως εκ τούτου, η πρόωρη διακοπή της θεραπείας πρέπει να αποφεύγεται.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η τικαγρελόρη είναι κυρίως υπόστρωμα του CYP3A4 και ήπιος αναστολέας του CYP3A4. Η

τικαγρελόρη είναι επίσης υπόστρωμα και ασθενής αναστολέας της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και ενδέχεται να αυξάνει την έκθεση των P-gp υποστρωμάτων.

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην τικαγρελόρη

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP3A4

Αναστολείς του CYP3A4

- Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 – Συγχορήγηση κετοκοναζόλης με τικαγρελόρη αύξησε τη C_{max} και την AUC της τικαγρελόρης κατά 2,4 και 7,3 φορές, αντίστοιχα. Η C_{max} και η AUC του δραστικού μεταβολίτη μειώθηκαν κατά 89% και 56%, αντίστοιχα. Αναμένεται άλλοι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 (κλαριθρομυκίνη, νεφαζοδόνη, ριτοναβίρη και αταζαναβίρη) να έχουν παρόμοιες επιδράσεις και κατά συνέπεια η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 με τικαγρελόρη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
- Μέτριοι αναστολείς του CYP3A4 – Συγχορήγηση διλτιαζέμης με τικαγρελόρη αύξησε τη C_{max} της τικαγρελόρης κατά 69% και την AUC κατά 2,7 φορές και μείωσε τη C_{max} του δραστικού μεταβολίτη κατά 38%, ενώ η AUC παρέμεινε αμετάβλητη. Δεν υπήρξε επίδραση της τικαγρελόρης στα επίπεδα διλτιαζέμης στο πλάσμα. Άλλοι μέτριοι αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. αμπρεναβίρη, απρεπιτάντη, ερυθρομυκίνη και φλουκοναζόλη) αναμένεται να έχουν παρόμοια επίδραση και μπορούν επίσης να συγχορηγηθούν με τικαγρελόρη.

Επαγωγείς του CYP3A

Συγχορήγηση ριφαμπικίνης με τικαγρελόρη μείωσε τη C_{max} και την AUC της τικαγρελόρης κατά 73% και 86%, αντίστοιχα. Η C_{max} του δραστικού μεταβολίτη ήταν αμετάβλητη και η AUC μειώθηκε κατά 46%, αντίστοιχα. Αναμένεται άλλοι επαγωγείς του CYP3A (π.χ. φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη και φαινοβαρβιτάλη) να μειώνουν επίσης την έκθεση στην τικαγρελόρη. Η συγχορήγηση της τικαγρελόρης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A μπορεί να μειώσει την έκθεση και την αποτελεσματικότητα της τικαγρελόρης κατά συνέπεια η ταυτόχρονη χρήση τους με τικαγρελόρη δεν ενθαρρύνεται.

Κυκλοσπορίνη (P-gp και CYP3A αναστολέας)

Η συγχορήγηση κυκλοσπορίνης (600 mg) και τικαγρελόρης αύξησε την C_{max} και την AUC της τικαγρελόρης κατά 2,3-και 2,8-φορές, αντίστοιχα. Η AUC του δραστικού μεταβολίτη αυξήθηκε κατά 32% και η C_{max} μειώθηκε κατά 15% παρουσία κυκλοσπορίνης.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ταυτόχρονη χρήση της τικαγρελόρης με άλλες δραστικές ουσίες οι οποίες επίσης είναι ισχυροί αναστολείς της P-gp και μέτριοι αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. βεραπαμίλη, κινιδίνη) τα οποία μπορεί να αυξήσουν την έκθεση στην τικαγρελόρη. Εάν ο συνδυασμός δεν μπορεί να αποφευχθεί, η ταυτόχρονη χρήση τους πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Άλλα

Κλινικές μελέτες φαρμακολογικής αλληλεπίδρασης έδειξαν ότι η συγχορήγηση τικαγρελόρης με ηπαρίνη, ενοξαπαρίνη και ΑΣΟ ή δεσμοπρεσίνη δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της τικαγρελόρης ή στο δραστικό μεταβολίτη ή στην ADP-επαγόμενη συσσώρευση των αιμοπεταλίων σε σύγκριση με την τικαγρελόρη μόνη της. Εάν ενδείκνυται κλινικά, φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβάλλουν την αιμόσταση πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε συνδυασμό με την τικαγρελόρη.

Μετά από καθημερινή κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων χυμού γκρέιπφρουτ (3x200 ml) παρατηρήθηκε μια αύξηση της έκθεσης στην τικαγρελόρη κατά 2-φορές. Αυτό το μέγεθος της αυξημένης έκθεσης δεν αναμένεται να είναι κλινικά σημαντικό για τους περισσότερους ασθενείς.

Επιδράσεις της τικαγρελόρης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP3A4

- *Σιμβαστατίνη* – Συγχορήγηση τικαγρελόρης με σιμβαστατίνη αύξησε τη C_{max} της σιμβαστατίνης κατά 81% και την AUC κατά 56% και αύξησε τη C_{max} του οξέος της σιμβαστατίνης κατά 64% και την AUC κατά 52% με κάποιες μεμονωμένες αυξήσεις ίσες με 2 έως 3 φορές. Συγχορήγηση τικαγρελόρης με δόσεις σιμβαστατίνης που ξεπερνούν τα 40 mg ημερησίως μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες της σιμβαστατίνης και πρέπει να σταθμίζονται έναντι του δυνητικού οφέλους. Δεν υπήρξε επίδραση της σιμβαστατίνης στα επίπεδα της τικαγρελόρης στο πλάσμα. Η τικαγρελόρη μπορεί να έχει παρόμοιες επιδράσεις στη λοβαστατίνη. Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση της τικαγρελόρης με δόσεις σιμβαστατίνης ή λοβαστατίνης μεγαλύτερες από 40 mg.
- *Ατορβαστατίνη* – Συγχορήγηση ατορβαστατίνης και τικαγρελόρης αύξησε τη C_{max} του οξέος της ατορβαστατίνης κατά 23% και την AUC κατά 36%. Παρατηρήθηκαν παρόμοιες αυξήσεις των AUC και C_{max} για όλους τους μεταβολίτες του οξέος της ατορβαστατίνης. Αυτές οι αυξήσεις δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.
- Παρόμοια επίδραση σε άλλες στατίνες που μεταβολίζονται από το CYP3A4 δε μπορεί να αποκλειστεί. Οι ασθενείς στην PLATO που λάμβαναν τικαγρελόρη έλαβαν μία ποικιλία στατινών, χωρίς να υπάρχει ανησυχία για συσχέτιση με την ασφάλεια των στατινών στο 93% της κούρτης της PLATO που λάμβανε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Η τικαγρελόρη είναι ήπιος αναστολέας του CYP3A4. Συγχορήγηση τικαγρελόρης και υποστρωμάτων του CYP3A4 με στενό θεραπευτικό δείκτη (δηλαδή σιζαπρίδη ή αλκαλοειδή της ερυσιβόδου ούλυρας) δεν συνιστάται, καθώς η τικαγρελόρη μπορεί να αυξήσει την έκθεση σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Υποστρώματα P-gr (περιλαμβανομένων διγοζίνης, κυκλοσπορίνης)

Ταυτόχρονη χορήγηση της τικαγρελόρης αύξησε τη C_{max} της διγοζίνης κατά 75% και την AUC κατά 28%. Τα μέσα κατώτερα επίπεδα διγοζίνης αυξήθηκαν περίπου κατά 30% με συγχορήγηση τικαγρελόρης, με ορισμένες μεμονωμένες μέγιστες αυξήσεις έως 2 φορές. Παρουσία διγοζίνης, η C_{max} και η AUC της τικαγρελόρης και του δραστικού μεταβολίτη της δεν επηρεάστηκαν. Ως εκ τούτου, συνιστάται κατάλληλη κλινική και/ή εργαστηριακή παρακολούθηση όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με τικαγρελόρη φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό δείκτη που εξαρτώνται από την P-gr, όπως η διγοζίνη.

Δεν υπάρχει καμία επίδραση της τικαγρελόρης στα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στο αίμα. Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της τικαγρελόρης σε άλλα υποστρώματα της P-gr.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2C9

Συγχορήγηση της τικαγρελόρης με τολβουταμίδη δεν μετέβαλε τα επίπεδα πλάσματος κανενός από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα, γεγονός το οποίο υποδηλώνει ότι η τικαγρελόρη δεν είναι αναστολέας του CYP2C9 και είναι απίθανο να μεταβάλλει το μεταβολισμό φαρμάκων που μεταβολίζονται μέσω του CYP2C9 όπως η βαρφαρίνη και η τολβουταμίδη.

Από του στόματος αντισυλληπτικά

Συγχορήγηση της τικαγρελόρης με λεβονοργεστρέλη και αιθυνλιοιστραδιόλη αύξησε την έκθεση στην αιθυνλιοιστραδιόλη περίπου κατά 20% αλλά δε μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της λεβονοργεστρέλης. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική επίδραση στην αποτελεσματικότητα των από του στόματος αντισυλληπτικών όταν η λεβονοργεστρέλη και η αιθυνλιοιστραδιόλη συγχορηγούνται με τικαγρελόρη.

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επάγουν βραδυκαρδία

Λόγω της παρατήρησης κυρίως ασυμπτωματικών κοιλιακών παύσεων και βραδυκαρδίας, πρέπει να δίνεται προσοχή όταν χορηγείται τικαγρελόρη ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επάγουν βραδυκαρδία (βλέπε παράγραφο 4.4). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις κλινικά σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών στη δοκιμή PLATO μετά από ταυτόχρονη χορήγηση με ένα ή περισσότερα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επάγουν βραδυκαρδία (π.χ. 96% β-αποκλειστές, 33% αποκλειστές διαύλων ασβεστίου διλτιαζέμη και βεραπαμίλη, και 4% διγοζίνη).

Άλλη ταυτόχρονη θεραπεία

Σε κλινικές μελέτες, η τικαγρελόρη χορηγήθηκε συχνά με ΑΣΟ, αναστολείς αντλίας πρωτονίων, στατίνες, β-αποκλειστές, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ) και ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης σύμφωνα με την ανάγκη της συνυπάρχουσας κατάστασης για μακροχρόνια χρήση και επίσης με ηπαρίνη, ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους και ενδοφλέβιους GrIIb/IIIa αναστολείς για μικρά διαστήματα (βλέπε παράγραφο 5.1). Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις κλινικά σημαντικών ανεπιθύμητων αλληλεπιδράσεων με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Η συγχορήγηση της τικαγρελόρης με ηπαρίνη, ενοξαπαρίνη ή δεσμοπρεσσίνη δεν είχε επίδραση στον προσδιορισμό του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT), του ενεργοποιημένου χρόνου πήξης (ACT) ή του παράγοντα Χα. Ωστόσο, λόγω των δυνητικών φαρμακοδυναμικών αλληλεπιδράσεων, πρέπει να δίνεται προσοχή στην ταυτόχρονη χορήγηση της τικαγρελόρης με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι μεταβάλλουν την αιμόσταση.

Λόγω αναφορών σε ανωμαλίες δερματικής αιμορραγίας με SSRIs (π.χ. παροξετίνη, σερατραλίνη και σιταλοπράμη), συνιστάται προσοχή όταν χορηγούνται SSRIs με τικαγρελόρη καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για αιμορραγία.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα ώστε να αποφύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τικαγρελόρη.

Κύηση

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της τικαγρελόρης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Η τικαγρελόρη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα από ζώα έχουν δείξει ότι η τικαγρελόρη και οι δραστηκοί μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος για τα νεογνίδια/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να ληφθεί απόφαση για τη διακοπή του θηλασμού ή τη διακοπή/αποχή από τη θεραπεία με τικαγρελόρη λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Η τικαγρελόρη δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα σε αρσενικά και θηλυκά ζώα (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η τικαγρελόρη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τικαγρελόρη, έχουν αναφερθεί ζάλη και σύγχυση. Ως εκ τούτου, ασθενείς που εμφανίζουν αυτά τα συμπτώματα θα πρέπει να είναι προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το προφίλ ασφάλειας της τικαγρελόρης αξιολογήθηκε σε δύο μεγάλες δοκιμές εκβάσεων φάσης 3 (PLATO και PEGASUS) στις οποίες συμπεριελήφθησαν περισσότεροι από 39.000 ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.1).

Στη μελέτη PLATO, οι ασθενείς υπό θεραπεία με τικαγρελόρη είχαν υψηλότερη συχνότητα

εμφάνισης διακοπής λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων έναντι της κλοπιδογρέλης (7,4% έναντι 5,4%). Στη μελέτη PEGASUS, οι ασθενείς υπό θεραπεία με τικαγρελόρη είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διακοπής λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ΑΣΟ (16,1% για την τικαγρελόρη 60 mg με ΑΣΟ έναντι 8,5% για τη μονοθεραπεία με ΑΣΟ). Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ασθενών που έλαβαν τικαγρελόρη ήταν αιμορραγία και δύσπνοια (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν προσδιοριστεί μετά από μελέτες ή έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία της τικαγρελόρης (Πίνακας 1).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται σύμφωνα με την Κατηγορία Οργανικού Συστήματος του MedDRA. Εντός κάθε Κατηγορίας Οργανικού Συστήματος οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ταξινομημένες ανά κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται σύμφωνα με την ακόλουθη συνθήκη: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες ανά συχνότητα και κατηγορία οργανικού συστήματος

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
<i>Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)</i>			Αιμορραγίες όγκου ^α
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>	Αιμορραγίες εξ αιματολογικής διαταραχής ^β		
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>			Υπερευαισθησία περιλαμβανομένου αγγειοοιδήματος ^γ
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>	Υπερουριχαιμία ^δ	Ουρική Αρθρίτιδα	
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>			Σύγχυση
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>		Ζάλη, Συγκοπή, Κεφαλαλγία	Ενδοκρανιακή αιμορραγία
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>			Αιμορραγία του οφθαλμού ^ε
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</i>		Ίλιγγος	Αιμορραγία ωτός
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>		Υπόταση	
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i>	Δύσπνοια	Αιμορραγίες του αναπνευστικού συστήματος ^{στ}	

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα ^ζ , Διάρροια, Ναυτία, Δυσπεψία, Δυσκοιλιότητα	Οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Υποδόρια ή δερματική αιμορραγία ^η , Εξάνθημα, Κνησμός	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Μυϊκές αιμορραγίες ^θ
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Αιμορραγία των ουροφόρων οδών ^ι	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Αιμορραγίες αναπαραγωγικού συστήματος ^{ια}
Παρακλινικές εξετάσεις		Κρεατινίνη αίματος αυξημένη ^δ	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Αιμορραγία μετά από επέμβαση, Μετατραυματικές αιμορραγίες ^{ιβ}	

^α π.χ. αιμορραγία οφειλόμενη σε καρκίνο ουροδόχου κύστης, καρκίνο στομάχου, καρκίνο παχέος εντέρου

^β π.χ. αυξημένη τάση εκχυμώσεων, αυθόρμητο αιμάτωμα, αιμορραγική διάθεση

^γ Εντοπίστηκε κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία

^δ Οι συχνότητες προέκυψαν από εργαστηριακές παρατηρήσεις (Αυξήσεις ουρικού οξέος σε >άνωτερο φυσιολογικό όριο, έναντι της αρχικής τιμής κάτω από ή εντός του εύρους αναφοράς. Αυξήσεις κρεατινίνης >50% από την αρχική τιμή) και όχι την αδρή συχνότητα αναφορών ανεπιθύμητων συμβάντων

^ε π.χ. αιμορραγία του επιπεφυκότα, του αμφιβληστροειδούς, ενδοφθάλμια αιμορραγία

^{στ} π.χ. επίσταξη, αιμόπτυση

^ζ π.χ. ουλορραγία, αιμορραγία του ορθού, αιμορραγία γαστρικού έλκους

^η π.χ. εκχύμωση, δερματική αιμορραγία, πετέχειες

^θ π.χ. αίμαθρο, μυϊκή αιμορραγία

^ι π.χ. αιματοουρία, αιμορραγική κυστίτιδα

^{ια} π.χ. κολπική αιμορραγία, αιματοσπερμία, μετεμμηνοπαυσιακή αιμορραγία

^{ιβ} π.χ. μώλωπας, μετατραυματικό αιμάτωμα, μετατραυματική αιμορραγία

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αιμορραγία

Ευρήματα αναφορικά με αιμορραγικά επεισόδια στην PLATO

Τα συνολικά αποτελέσματα της επίπτωσης αιμορραγίας στη μελέτη PLATO παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2 – Ανάλυση των συνολικών αιμορραγιών, εκτιμήσεις Kaplan-Meier στους 12 μήνες (PLATO)

	Τικαγρελόρη 90 mg δισ	Κλοπιδογρέλη	Τιμή p*
--	--------------------------	--------------	---------

	ημερησίως N=9235	N=9186	
Συνολικές Μείζονες κατά PLATO	11,6	11,2	0,4336
Μείζονες Θανατηφόρες/Απειλητικές για τη ζωή κατά PLATO	5,8	5,8	0,6988
Μείζονες μη σχετιζόμενες με CABG κατά PLATO	4,5	3,8	0,0264
Μείζονες μη σχετιζόμενες με διαδικασίες κατά PLATO	3,1	2,3	0,0058
Συνολικές Μείζονες + Ελάσσονες κατά PLATO	16,1	14,6	0,0084
Μείζονες + ελάσσονες μη σχετιζόμενες με διαδικασίες κατά PLATO	5,9	4,3	<0,0001
Μείζονες κατά TIMI	7,9	7,7	0,5669
Μείζονες + Ελάσσονες κατά TIMI	11,4	10,9	0,3272

Ορισμοί κατηγοριών αιμορραγίας

Μείζων Θανατηφόρα/Απειλητική για τη ζωή Αιμορραγία: Κλινικά εμφανής με >50 g/L μείωση της αιμοσφαιρίνης ή μετάγγιση ≥ 4 μονάδων ερυθροκυττάρων, ή θανατηφόρα, ή ενδοκρανιακή, ή ενδοπερικαρδιακή με καρδιακό επιποματισμό, ή με υποογκαιμική καταπληξία ή σοβαρή υπόταση που απαιτεί παράγοντες αύξησης της πίεσης του αίματος ή χειρουργική επέμβαση.

Μείζων Άλλη: Κλινικά εμφανής με 30-50 g/L μείωση της αιμοσφαιρίνης ή μετάγγιση 2-3 μονάδων ερυθροκυττάρων, ή προκαλούσα σημαντική ανικανότητα.

Ελάσσων Αιμορραγία: Απαιτεί ιατρική παρέμβαση προκειμένου να σταματήσει ή να αντιμετωπιστεί η αιμορραγία.

Μείζων αιμορραγία κατά TIMI: Κλινικά εμφανής με >50 g/L μείωση της αιμοσφαιρίνης ή ενδοκρανιακή αιμορραγία.

Ελάσσων αιμορραγία κατά TIMI: Κλινικά εμφανής με 30-50 g/L μείωση της αιμοσφαιρίνης.

*η τιμή p υπολογίστηκε από μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox με την ομάδα θεραπείας ως τη μοναδική ερμηνευτική (ανεξάρτητη) μεταβλητή

Η τικαγρελόρη και η κλοπιδογρέλη δε διέφεραν στο ποσοστό της Μείζονος Θανατηφόρας/Απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας κατά PLATO, της συνολικής Μείζονος αιμορραγίας κατά PLATO, της Μείζονος αιμορραγίας κατά TIMI ή της Ελάσσονος αιμορραγίας κατά TIMI (Πίνακας 2). Ωστόσο, εμφανίστηκαν περισσότερες συνδυασμένες κατά PLATO Μείζονες + Ελάσσονες αιμορραγίες με την τικαγρελόρη σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη. Λίγοι ασθενείς στην PLATO είχαν θανατηφόρα αιμορραγία: 20 (0,2%) για την τικαγρελόρη και 23 (0,3%) για την κλοπιδογρέλη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η ηλικία, το φύλο, το βάρος σώματος, η φυλή, η γεωγραφική περιοχή, οι συνυπάρχουσες καταστάσεις, η συγχρηγούμενη θεραπεία και το ιατρικό ιστορικό, συμπεριλαμβανομένου προηγούμενου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, δεν προέβλεψαν ούτε τη συνολική, ούτε τη μη σχετιζόμενη με διαδικασίες κατά PLATO Μείζονα αιμορραγία. Έτσι, καμία συγκεκριμένη ομάδα δεν αναγνωρίστηκε υπό κίνδυνο για καμία υποομάδα αιμορραγίας.

Αιμορραγία σχετιζόμενη με αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG):

Στη μελέτη PLATO, το 42% από τους 1584 ασθενείς (12% της κοόρτης) που υποβλήθηκαν σε CABG είχαν Μείζονα Θανατηφόρα/Απειλητική για τη ζωή αιμορραγία κατά PLATO χωρίς διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Θανατηφόρα αιμορραγία σχετιζόμενη με CABG παρουσιάστηκε σε 6 ασθενείς σε κάθε θεραπευτική ομάδα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αιμορραγία μη σχετιζόμενη με αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) και μη σχετιζόμενη με διαδικασίες:

Η τικαγρελόρη και η κλοπιδογρέλη δεν διέφεραν στη μη σχετιζόμενη με CABG, κατά PLATO Μείζονα Θανατηφόρα/Απειλητική για τη ζωή αιμορραγία, αλλά η κατά PLATO οριζόμενη Συνολική Μείζονα, η Μείζων κατά TIMI και η Μείζων + Ελάσσων κατά TIMI αιμορραγία ήταν πιο συχνές με την τικαγρελόρη. Ομοίως, όταν αφαιρέθηκαν όλες οι σχετιζόμενες με διαδικασίες αιμορραγίες, περισσότερες αιμορραγίες παρουσιάστηκαν με την τικαγρελόρη από ό,τι με την κλοπιδογρέλη (Πίνακας 2). Η διακοπή της θεραπείας εξαιτίας της μη σχετιζόμενης με διαδικασίες αιμορραγίας ήταν πιο συχνή για την τικαγρελόρη (2,9%) από ό,τι για την κλοπιδογρέλη (1,2%, $p < 0,001$).

Ενδοκρανιακή αιμορραγία:

Υπήρξαν πιο πολλές μη σχετιζόμενες με διαδικασίες ενδοκρανιακές αιμορραγίες με την τικαγρελόρη (n=27 αιμορραγίες σε 26 ασθενείς, 0,3%) από ό,τι με την κλοπιδογρέλη (n=14 αιμορραγίες, 0,2%), από τις οποίες 11 αιμορραγίες με τικαγρελόρη και 1 με κλοπιδογρέλη ήταν θανατηφόρες. Δεν υπήρχε διαφορά στις συνολικές θανατηφόρες αιμορραγίες.

Ευρήματα σχετιζόμενα με αιμορραγικά επεισόδια στη μελέτη PEGASUS

Η συνολική έκβαση των αιμορραγικών επεισοδίων στη μελέτη PEGASUS παρουσιάζεται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3 – Ανάλυση συνολικών αιμορραγιών, εκτιμήσεις Kaplan-Meier στους 36 μήνες (PEGASUS)

	Τικαγρελόρη 60 mg δις ημερησίως + ΑΣΟ N=6958		Μονοθεραπεία ΑΣΟ N=6996	
Τελικά Σημεία Ασφάλειας	KM%	Αναλογία Κινδύνου (95% CI)	KM%	Τιμή p
Κατηγορίες αιμορραγιών κατά TIMI				
Μείζονες κατά TIMI	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	<0,0001
Θανατηφόρες	0,3	1,00 (0,44, 2,27)	0,3	1,0000
ICH	0,6	1,33 (0,77, 2,31)	0,5	0,3130
Άλλες Μείζονες κατά TIMI	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	<0,0001
Μείζονες ή Ελάσσονες κατά TIMI	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	<0,0001
Μείζονες ή Ελάσσονες ή που Απαιτούν ιατρική φροντίδα κατά TIMI	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	<0,0001
Κατηγορίες αιμορραγιών κατά PLATO				
Μείζονες κατά PLATO	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	<0,0001
Θανατηφόρες/Απειλητικές για τη ζωή	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	<0,0001
Άλλες Μείζονες κατά PLATO	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	<0,0001
Μείζονες ή Ελάσσονες κατά PLATO	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	<0,0001

Ορισμοί κατηγοριών αιμορραγίας

Μείζων αιμορραγία κατά TIMI: Θανατηφόρα αιμορραγία, Ή οποιαδήποτε ενδοκρανιακή αιμορραγία, Ή κλινικά εμφανή σημεία αιμορραγίας συσχετιζόμενα με πτώση της αιμοσφαιρίνης (Hgb) >50 g/L, ή εάν δεν είναι διαθέσιμη η τιμή Hgb, πτώση του αιματοκρίτη (Hct) κατά 15%.

Θανατηφόρα: αιμορραγικό επεισόδιο που επέφερε άμεσα τον θάνατο εντός 7 ημερών.

ICH: Ενδοκρανιακή αιμορραγία.

Άλλη Μείζων κατά TIMI: Μη θανατηφόρα μη ενδοκρανιακή Μείζων αιμορραγία κατά TIMI.

Ελάσσων κατά TIMI: Κλινικά εμφανής με μείωση της αιμοσφαιρίνης κατά 30-50 g/L.

TIMI που Απαιτεί ιατρική φροντίδα: Απαιτεί παρέμβαση, Ή προκαλεί νοσηλεία, Ή ανάγκη άμεσης αξιολόγησης.

Μείζων Θανατηφόρα/απειλητική για τη ζωή κατά PLATO: Θανατηφόρα αιμορραγία, Ή οποιαδήποτε ενδοκρανιακή αιμορραγία, Ή ενδοπερικαρδιακή με καρδιακό επιπωματισμό, Ή με υποογκαιμική καταπληξία ή σοβαρή υπόταση που απαιτεί παράγοντες που αυξάνουν την πίεση/ινοτρόπα ή χειρουργική επέμβαση Ή είναι κλινικά εμφανής με μείωση της

αιμοσφαιρίνης κατά >50 g/L ή μετάγγιση ≥ 4 μονάδων ερυθροκυττάρων.

Άλλη Μείζων κατά PLATO: Προκαλούσα σημαντική ανικανότητα, Ή κλινικά εμφανής με 30-50 g/L μείωση της αιμοσφαιρίνης, Ή μετάγγιση 2-3 μονάδων ερυθροκυττάρων.

Ελάσσων κατά PLATO: Απαιτεί ιατρική παρέμβαση προκειμένου να σταματήσει ή να αντιμετωπιστεί η αιμορραγία.

Στη μελέτη PEGASUS, η συχνότητα της Μείζονος αιμορραγίας κατά TIMI για την τικαγρελόρη 60 mg δις ημερησίως ήταν υψηλότερη απ' ό,τι για τη μονοθεραπεία με ΑΣΟ. Δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος για θανατηφόρα αιμορραγία και παρατηρήθηκε μόνο μια μικρή αύξηση σε ενδοκρανιακές αιμορραγίες, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ΑΣΟ. Υπήρξαν λίγα θανατηφόρα αιμορραγικά επεισόδια στη μελέτη, 11 (0,3%) για την τικαγρελόρη 60 mg και 12 (0,3%) για τη μονοθεραπεία με ΑΣΟ. Ο παρατηρούμενος αυξημένος κίνδυνος Μείζονος αιμορραγίας κατά TIMI με την τικαγρελόρη 60 mg οφειλόταν κυρίως σε υψηλότερη συχνότητα των Άλλων Μειζόνων κατά TIMI αιμορραγιών οδηγούμενων από συμβάντα στην Κατηγορία Οργανικού Συστήματος του γαστρεντερικού.

Αυξημένες μορφές αιμορραγίας παρόμοιες με τις Μείζονες κατά TIMI παρατηρήθηκαν για τις κατηγορίες αιμορραγιών Μειζόνων ή Ελασσόνων κατά TIMI, Μειζόνων κατά PLATO και Μειζόνων ή Ελασσόνων κατά PLATO (βλέπε Πίνακα 3). Η διακοπή της θεραπείας λόγω αιμορραγίας ήταν συχνότερη με την τικαγρελόρη 60 mg έναντι της μονοθεραπείας με ΑΣΟ (6,2% και 1,5% αντίστοιχα). Η πλειονότητα αυτών των αιμορραγιών ήταν μικρότερης σοβαρότητας (κατηγοριοποιήθηκαν ως TIMI που Απαιτούν ιατρική θεραπεία), π.χ. επίσταξη, μώλωπες και αιματώματα.

Το προφίλ αιμορραγιών της τικαγρελόρης 60 mg ήταν σταθερό σε διάφορες προκαθορισμένες υποομάδες (π.χ. ανά ηλικία, φύλο, βάρος, φυλή, γεωγραφική περιοχή, συνοδές παθήσεις, ταυτόχρονη θεραπεία και ιατρικό ιστορικό) για αιμορραγίες Μείζονες κατά TIMI, Μειζονες ή Ελάσσονες κατά TIMI και Μείζονες κατά PLATO.

Ενδοκρανιακή αιμορραγία:

Αυτόματες ενδοκρανιακές αιμορραγίες αναφέρθηκαν σε παρόμοια ποσοστά για την τικαγρελόρη 60 mg και τη μονοθεραπεία με ΑΣΟ (n=13, 0,2% και στις δύο θεραπευτικές ομάδες).

Μετατραυματικές και σχετιζόμενες με διαδικασίες ενδοκρανιακές αιμορραγίες έδειξαν μικρή αύξηση με τη θεραπεία τικαγρελόρης 60 mg, (n=15, 0,2%) έναντι της μονοθεραπείας με ΑΣΟ (N=10, 0,1%). Υπήρξαν 6 θανατηφόρες ενδοκρανιακές αιμορραγίες με την τικαγρελόρη 60 mg και 5 θανατηφόρες ενδοκρανιακές αιμορραγίες με τη μονοθεραπεία με ΑΣΟ. Η συχνότητα εμφάνισης ενδοκρανιακής αιμορραγίας ήταν χαμηλή και στις δύο ομάδες θεραπείας δεδομένης της σημαντικής συννοσηρότητας και των ΚΑ παραγόντων κινδύνου στον υπό μελέτη πληθυσμό.

Δύσπνοια

Δύσπνοια, μία αίσθηση δυσκολίας στην αναπνοή, έχει αναφερθεί από ασθενείς υπό θεραπεία με τικαγρελόρη. Στη μελέτη PLATO τα ανεπιθύμητα συμβάντα δύσπνοιας (δύσπνοια, δύσπνοια κατά την ηρεμία, δύσπνοια μετά από κόπωση, δύσπνοια παροξυσμική νυχτερινή και νυχτερινή δύσπνοια), όταν συνδυάστηκαν, αναφέρθηκαν από το 13,8% των ασθενών υπό θεραπεία με τικαγρελόρη και από το 7,8% των ασθενών υπό θεραπεία με κλοπιδογρέλη. Στο 2,2% των ασθενών που έλαβαν τικαγρελόρη και στο 0,6% εκείνων που έλαβαν κλοπιδογρέλη οι ερευνητές θεώρησαν ότι η δύσπνοια σχετίζεται αιτιολογικά με τη θεραπεία στη μελέτη PLATO, ενώ λίγα περιστατικά ήταν σοβαρά (0,14% τικαγρελόρη και 0,02% κλοπιδογρέλη), (βλέπε παράγραφο 4.4). Τα περισσότερα αναφερθέντα συμπτώματα δύσπνοιας ήταν ήπια έως μέτρια σε ένταση και τα περισσότερα αναφέρθηκαν ως ένα μονήρες επεισόδιο αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας.

Σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη, οι ασθενείς με άσθμα/ΧΑΠ υπό θεραπεία με τικαγρελόρη μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μη σοβαρής δύσπνοιας (3,29% τικαγρελόρη έναντι 0,53% κλοπιδογρέλη) και σοβαρής δύσπνοιας (0,38% τικαγρελόρη έναντι 0,00% κλοπιδογρέλη). Σε απόλυτους όρους, ο κίνδυνος ήταν υψηλότερος από το συνολικό πληθυσμό της PLATO. Η τικαγρελόρη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό άσθματος και/ή ΧΑΠ (βλέπε παράγραφο 4.4).

Περίπου το 30% των επεισοδίων υποχώρησαν μέσα σε 7 ημέρες. Η μελέτη PLATO συμπεριέλαβε

ασθενείς που είχαν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ΧΑΠ ή άσθμα στην έναρξη. Αυτοί οι ασθενείς και οι ηλικιωμένοι ήταν πιο πιθανό να αναφέρουν δύσπνοια. Στην περίπτωση της τικαγρελόρης, το 0,9% των ασθενών διέκοψε το φάρμακο της μελέτης λόγω δύσπνοιας, σε σύγκριση με το 0,1% που λάμβανε κλοπιδογρέλη. Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης δύσπνοιας με την τικαγρελόρη δε σχετίζεται με νέα ή επιδεινούμενη καρδιακή ή πνευμονική νόσο (βλέπε παράγραφο 4.4). Η τικαγρελόρη δεν επηρεάζει τις δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας.

Στη μελέτη PEGASUS αναφέρθηκε δύσπνοια στο 14,2% των ασθενών που έλαβαν τικαγρελόρη 60 mg δις ημερησίως και στο 5,5% των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με ΑΣΟ. Όπως στην PLATO, η συχνότερα αναφερόμενη δύσπνοια ήταν ήπιας έως μέτριας έντασης (βλέπε παράγραφο 4.4). Οι ασθενείς οι οποίοι ανέφεραν δύσπνοια έτειναν να είναι μεγαλύτεροι σε ηλικία και είχαν συχνότερα δύσπνοια, ΧΑΠ ή άσθμα κατά την έναρξη.

Παρακλινικές εξετάσεις

Αυξήσεις ουρικού οξέος: Στη μελέτη PLATO, το ουρικό οξύ στον ορό αυξήθηκε σε επίπεδα υψηλότερα από το ανώτερο φυσιολογικό όριο στο 22% των ασθενών που λάμβαναν τικαγρελόρη σε σύγκριση με το 13% των ασθενών που λάμβαναν κλοπιδογρέλη. Τα αντίστοιχα ποσοστά στην PEGASUS ήταν 9,1%, 8,8% και 5,5% για την τικαγρελόρη 90 mg, 60 mg και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Η μέση τιμή των επιπέδων του ουρικού οξέος στον ορό αυξήθηκε περίπου κατά 15% με την τικαγρελόρη σε σύγκριση με περίπου κατά 7,5% με την κλοπιδογρέλη και μετά τη διακοπή της θεραπείας, μειώθηκε περίπου κατά 7% για την τικαγρελόρη αλλά δεν παρατηρήθηκε μείωση για την κλοπιδογρέλη. Στη μελέτη PEGASUS, διαπιστώθηκε αναστρέψιμη αύξηση της μέσης τιμής των επιπέδων ουρικού οξέος στον ορό κατά 6,3% και 5,6% για την τικαγρελόρη 90 mg και 60 mg, αντίστοιχα, συγκριτικά με μείωση κατά 1,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στη μελέτη PLATO, η συχνότητα εμφάνισης ουρικής αρθρίτιδας ήταν 0,2% για την τικαγρελόρη έναντι 0,1% για την κλοπιδογρέλη. Οι αντίστοιχες συχνότητες για την ουρική αρθρίτιδα στη μελέτη PEGASUS ήταν 1,6%, 1,5% και 1,1% για την τικαγρελόρη 90 mg, 60 mg και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η τικαγρελόρη είναι καλά ανεκτή σε εφάπαξ δόσεις μέχρι και 900 mg. Η γαστρεντερική τοξικότητα ήταν δόσοπεριοριστική σε μία μελέτη αύξησης της εφάπαξ δόσης. Άλλες κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν με την υπερδοσολογία περιλαμβάνουν δύσπνοια και κοιλιακές παύσεις (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα μπορούσαν να εμφανιστούν οι ανωτέρω πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και θα πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση παρακολούθησης με ηλεκτροκαρδιογράφημα.

Επί του παρόντος δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για να αναστρέψει τις επιδράσεις της τικαγρελόρης, και η τικαγρελόρη δεν αναμένεται να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση (βλέπε παράγραφο 4.4). Η θεραπεία της υπερδοσολογίας πρέπει να ακολουθεί τις καθιερωμένες τοπικές ιατρικές πρακτικές. Η αναμενόμενη επίδραση της υπερβολικής δόσης τικαγρελόρης είναι η παρατεταμένη διάρκεια του αιμορραγικού κινδύνου που σχετίζεται με την αναστολή των αιμοπεταλίων. Η μετάγγιση αιμοπεταλίων είναι απίθανο να έχει κλινικό όφελος σε ασθενείς με αιμορραγία (βλέπε παράγραφο 4.4). Αν παρουσιαστεί αιμορραγία, πρέπει να ληφθούν άλλα κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολείς της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων εξαιρουμένης της ηπαρίνης, κωδικός ATC: B01AC24

Μηχανισμός δράσης

Το Brilique περιέχει τικαγρελόρη, μέλος της χημικής τάξης των κυκλοπεντυλοτρίαζολοπυριμιδινών (CPTP), η οποία είναι από του στόματος, άμεσης δράσης, εκλεκτικός και αναστρέψιμο συνδεδεμένος ανταγωνιστής του υποδοχέα P2Y₁₂ και η οποία εμποδίζει τη μεσολαβούμενη από το ADP και εξαρτώμενη από τον P2Y₁₂ ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Η τικαγρελόρη δεν εμποδίζει τη σύνδεση του ADP, αλλά όταν συνδέεται με τον P2Y₁₂ υποδοχέα εμποδίζει την επαγόμενη από το ADP μεταγωγή σήματος. Καθώς τα αιμοπετάλια συμμετέχουν στην έναρξη και/ή την εξέλιξη των θρομβωτικών επιλοκών της αθηροσκληρωτικής νόσου, η αναστολή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο ΚΑ επεισοδίων, όπως ο θάνατος, το ΕΜ ή το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Επίσης η τικαγρελόρη αυξάνει τα τοπικά επίπεδα της ενδογενούς αδενοσίνης αναστέλλοντας το μεταφορέα εξισορρόπησης συγκεντρώσεων νουκλεοσιδίων-1 (ENT-1).

Η τικαγρελόρη έχει τεκμηριωθεί ότι αυξάνει τις ακόλουθες επαγόμενες από την αδενοσίνη επιδράσεις σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με ΟΣΣ: αγγειοδιαστολή (μετρούμενη από τις αυξήσεις της στεφανιαίας ροής του αίματος σε υγιείς εθελοντές και ασθενείς με ΟΣΣ, κεφαλαλγία), αναστολή των αιμοπεταλίων (σε ολικό αίμα ανθρώπου *in vitro*) και δύσπνοια. Ωστόσο, η σχέση μεταξύ των παρατηρούμενων αυξήσεων της αδενοσίνης και των κλινικών εκβάσεων (π.χ.: νοσηρότητα-θνησιμότητα) δεν έχει διευκρινιστεί σαφώς.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Έναρξη της δράσης

Σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο (ΣΝ) υπό θεραπεία με ΑΣΟ, η τικαγρελόρη επιδεικνύει ταχεία έναρξη της φαρμακολογικής δράσης όπως επιδεικνύεται από τη μέση αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων για την τικαγρελόρη στη 0,5 ώρα μετά από 180 mg δόση φόρτισης κατά περίπου 41%, με μέγιστη αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων 89% στις 2-4 ώρες μετά τη δόση, η οποία διατηρείται μεταξύ 2-8 ωρών. Το 90% των ασθενών είχε τελικό βαθμό αναστολής της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων >70% εντός 2 ωρών μετά τη δόση.

Παρέλευση της δράσης

Εάν προγραμματίζεται επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, ο κίνδυνος αιμορραγίας με τικαγρελόρη είναι αυξημένος σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη, όταν διακόπτεται μέσα σε λιγότερο από 96 ώρες πριν από την επέμβαση.

Δεδομένα αλλαγής θεραπείας

Η αλλαγή θεραπείας από κλοπιδογρέλη 75 mg σε τικαγρελόρη 90 mg δις ημερησίως έχει ως αποτέλεσμα απόλυτη αύξηση της Αναστολής της Συσσώρευσης των Αιμοπεταλίων κατά 26,4% και η αλλαγή από τικαγρελόρη σε κλοπιδογρέλη έχει ως αποτέλεσμα απόλυτη μείωση της Αναστολής της Συσσώρευσης των Αιμοπεταλίων κατά 24,5%. Οι ασθενείς μπορούν να αλλάξουν θεραπεία από κλοπιδογρέλη σε τικαγρελόρη χωρίς διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής δράσης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η κλινική τεκμηρίωση για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της τικαγρελόρης προκύπτει από δύο δοκιμές φάσης 3:

- Τη μελέτη PLATO [PLA_Telet Inhibition and Patient Outcomes], μια σύγκριση της τικαγρελόρης έναντι της κλοπιδογρέλης, όπου και οι δύο χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με ΑΣΟ και άλλη καθιερωμένη θεραπεία.

- Τη μελέτη PEGASUS TIMI-54 [Prevention with Ticagrelor of Secondary Thrombotic Events in High-Risk Acute Coronary Syndrome Patients], μια σύγκριση της τικαγρελόρης σε συνδυασμό με ΑΣΟ έναντι μονοθεραπείας με ΑΣΟ.

Μελέτη PLATO (Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομα)

Η μελέτη PLATO συμπεριέλαβε 18.624 ασθενείς οι οποίοι παρουσιάστηκαν εντός 24 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων ασταθούς στηθάγχης (UA), εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST (NSTEMI) ή εμφράγματος του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST (STEMI), και οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν αρχικά φαρμακευτικά ή με διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) ή με CABG.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Συγχορηγούμενη καθημερινά με ΑΣΟ, η τικαγρελόρη 90 mg δύο φορές ημερησίως ήταν ανώτερη των 75 mg ημερησίως κλοπιδογρέλης στην πρόληψη του σύνθετου καταληκτικού σημείου ΚΑ θανάτου, ΕΜ ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου με τη διαφορά να διαμορφώνεται από τους ΚΑ θανάτους και το ΕΜ. Οι ασθενείς έλαβαν δόση φόρτισης 300 mg κλοπιδογρέλης (πιθανόν 600 mg αν υποβλήθηκαν σε PCI) ή 180 mg τικαγρελόρης.

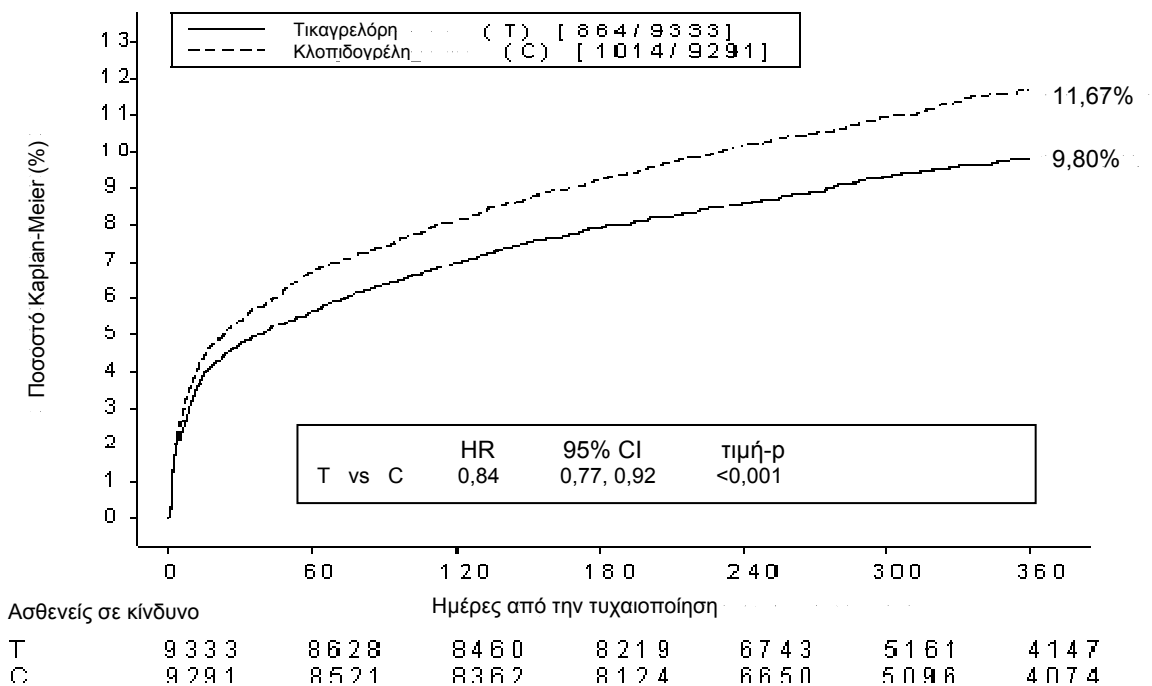
Το αποτέλεσμα εμφανίστηκε νωρίς (μείωση του απόλυτου κινδύνου [ARR] 0,6% και μείωση του σχετικού κινδύνου [RRR] 12% στις 30 ημέρες), με σταθερή επίδραση της θεραπείας για όλο το διάστημα των 12 μηνών, οδηγώντας σε ARR 1,9% το χρόνο με RRR 16%. Αυτό υποδηλώνει ότι η σωστή προσέγγιση, απαιτεί θεραπεία ασθενών με τικαγρελόρη 90 mg δύο φορές ημερησίως για 12 μήνες (βλέπε παράγραφο 4.2). Η θεραπεία 54 ασθενών με ΟΣΣ με τικαγρελόρη αντί για κλοπιδογρέλη θα αποτρέψει 1 αθηροθρομβωτικό σύμβαμα, η δε θεραπεία 91 ασθενών θα αποτρέψει 1 ΚΑ θάνατο (βλέπε Σχήμα 1 και Πίνακα 4).

Το αποτέλεσμα της θεραπείας με τικαγρελόρη έναντι της κλοπιδογρέλης παραμένει το ίδιο για πολλές υποομάδες ασθενών συμπεριλαμβανομένου του βάρους, του φύλου, του ιατρικού ιστορικού για σακχαρώδη διαβήτη, του παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου ή του μη αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ή της επαναγγείωσης, των συγχορηγούμενων θεραπειών που περιλαμβάνουν ηπαρίνη, GpIIb/IIIa αναστολείς και αναστολείς αντλίας πρωτονίων (βλέπε παράγραφο 4.5) όπως και της τελικής διάγνωσης του ενδεικτικού συμβάντος (STEMI, NSTEMI ή UA) καθώς και της επιδιωκόμενης θεραπευτικής πορείας κατά την τυχαιοποίηση (επεμβατική ή φαρμακευτική).

Μία ασθενώς σημαντική αλληλεπίδραση παρατηρήθηκε με βάση την περιοχή, όπου ενώ η αναλογία κινδύνου (HR) για το κύριο καταληκτικό σημείο είναι υπέρ της τικαγρελόρης για τον υπόλοιπο κόσμο, είναι υπέρ της κλοπιδογρέλης στη Βόρειο Αμερική, η οποία αντιπροσωπεύει περίπου το 10% του συνολικού πληθυσμού που μελετήθηκε (τιμή p αλληλεπίδρασης=0,045). Διερευνητικές αναλύσεις υποδεικνύουν μία πιθανή συσχέτιση με τη δόση ΑΣΟ καθώς παρατηρήθηκε μειωμένη αποτελεσματικότητα της τικαγρελόρης με αυξανόμενες δόσεις ΑΣΟ. Οι χρόνιες ημερήσιες δόσεις ΑΣΟ που θα συνοδεύουν την τικαγρελόρη πρέπει να είναι 75-150 mg (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Το σχήμα 1 δείχνει την εκτίμηση του κινδύνου για την πρώτη εμφάνιση οποιουδήποτε συμβάντος στο σύνθετο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας.

Σχήμα 1 - Ανάλυση κύριου κλινικού σύνθετου καταληκτικού σημείου ΚΑ θανάτου, ΕΜ και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (PLATO)



Η τικαγρελόρη μείωσε την εμφάνιση του κύριου σύνθετου καταληκτικού σημείου σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη και στους δύο πληθυσμούς UA/NSTEMI και STEMI (Πίνακας 4). Κατά συνέπεια, το Brilique 90 mg δις ημερησίως σε συνδυασμό με χαμηλή δόση ΑΣΟ μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με ΟΣΣ (ασταθή στηθάγχη, Έμφραγμα του Μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST [NSTEMI] ή Έμφραγμα του Μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST [STEMI]) συμπεριλαμβανομένων ασθενών που αντιμετωπίζονται φαρμακευτικά, και εκείνων που αντιμετωπίζονται με διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) ή με αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG).

Πίνακας 4 – Ανάλυση κύριου και δευτερευόντων καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας (PLATO)

	Τικαγρελόρη 90 mg δις ημερησίως (% ασθενείς με σύμβαμα) N=9333	Κλοπιδογρέλη 75 mg άπαξ ημερησίως (% ασθενείς με σύμβαμα) N=9291	ARR ^a (%/έτος)	RRR ^a (%) (95% CI)	Τιμή p
Καρδιαγγειακός θάνατος, EM (εξαιρείται το σιωπηλό EM) ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Πρόθεση για επεμβατική αντιμετώπιση	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Πρόθεση για φαρμακευτική αντιμετώπιση	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^δ
Καρδιαγγειακός θάνατος	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
EM (εξαιρείται το σιωπηλό EM) ^β	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045

Εγκεφαλικό επεισόδιο	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας, EM (εξαιρείται το σιωπηλό EM) ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
Καρδιαγγειακός θάνατος, σύνολο EM, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, SRI, RI, TIA, ή άλλα ATE ^γ	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0.0003 ^δ
Βέβαιη θρόμβωση της ενδοπρόθεσης (stent)	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^δ

^αARR = μείωση του Απόλυτου Κινδύνου, RRR = μείωση του Σχετικού Κινδύνου = (1-Αναλογία Κινδύνου) x 100%. Οι αρνητικές τιμές RRR υποδεικνύουν αύξηση του σχετικού κινδύνου.

^βΕξαιρείται το σιωπηλό EM.

^γSRI = σοβαρή υποτροπιάζουσα ισχαιμία, RI = υποτροπιάζουσα ισχαιμία, TIA = παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, ATE = αρτηριακό θρομβωτικό επεισόδιο. Στο σύνολο των εμφραγμάτων μυοκαρδίου περιλαμβάνεται το σιωπηλό έμφραγμα του μυοκαρδίου, όπου ως ημερομηνία του συμβάματος ορίζεται η ημερομηνία που ανακαλύφθηκε.

^δΤιμή ονομαστικής σημαντικότητας. Όλες οι άλλες είναι τυπικά στατιστικώς σημαντικές μέσω προκαθορισμένης ιεραρχικής δοκιμασίας.

PLATO γενετική υπομελέτη

Η γονοτύπηση των CYP2C19 και ABCB1 σε 10.285 ασθενείς της PLATO παρείχε συσχετίσεις των γονοτυπικών ομάδων με τις εκβάσεις της PLATO. Η ανωτερότητα της τικαγρελόρης έναντι της κλοπιδογρέλης στη μείωση των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων δεν επηρεάστηκε σημαντικά από το γονότυπο του CYP2C19 ή του ABCB1 των ασθενών. Ομοίως με τη συνολική μελέτη PLATO, η συνολική Μείζονα αιμορραγία κατά PLATO δεν διέφερε μεταξύ της τικαγρελόρης και της κλοπιδογρέλης, ανεξάρτητα από το γονότυπο του CYP2C19 ή του ABCB1. Η μη σχετιζόμενη με CABG μείζονα αιμορραγία κατά PLATO αυξήθηκε με την τικαγρελόρη σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη σε ασθενείς με μία ή περισσότερες απώλειες των λειτουργικών αλληλίων του CYP2C19, αλλά ήταν όμοια με την κλοπιδογρέλη σε ασθενείς χωρίς απώλεια λειτουργικού αλληλίου.

Συνδυασμός Αποτελεσματικότητας και Ασφάλειας

Ένα συνδυασμένο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας και ασφάλειας (ΚΑ θάνατος, EM, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή κατά PLATO «Συνολική Μείζων» αιμορραγία) υποδεικνύει ότι το όφελος στην αποτελεσματικότητα της τικαγρελόρης έναντι της κλοπιδογρέλης δεν αντισταθμίζεται από τα μείζονα αιμορραγικά συμβάντα (ARR 1,4%, RRR 8%, HR 0,92, p=0,0257) για διάστημα 12 μηνών μετά το ΟΣΣ.

Κλινική ασφάλεια

Υπομελέτη Holter:

Για τη μελέτη της εμφάνισης κοιλιακών παύσεων και άλλων επεισοδίων αρρυθμίας κατά τη διάρκεια της PLATO, οι ερευνητές πραγματοποίησαν παρακολούθηση με Holter σε μία υποομάδα 3000 περίπου ασθενών, εκ των οποίων περίπου οι 2000 είχαν καταγραφές τόσο κατά την οξεία φάση του ΟΣΣ όσο και μετά από ένα μήνα. Η κύρια μεταβλητή ενδιαφέροντος ήταν η εμφάνιση κοιλιακών παύσεων ≥ 3 δευτερόλεπτα. Περισσότεροι ασθενείς είχαν κοιλιακές παύσεις με την τικαγρελόρη (6,0%) σε σχέση με την κλοπιδογρέλη (3,5%) στην οξεία φάση, και 2,2% και 1,6% αντιστοίχως μετά από 1 μήνα (βλέπε παράγραφο 4.4). Η αύξηση στις κοιλιακές παύσεις στην οξεία φάση του ΟΣΣ ήταν συχνότερη στους ασθενείς υπό τικαγρελόρη με ιστορικό ΧΚΑ (9,2% έναντι 5,4% σε ασθενείς χωρίς ιστορικό ΧΚΑ^γ για τους ασθενείς υπό κλοπιδογρέλη, 4,0% σε εκείνους με ιστορικό έναντι 3,6% σε εκείνους χωρίς ιστορικό ΧΚΑ). Αυτή η ανισορροπία δεν εμφανίστηκε στον ένα μήνα: 2,0% έναντι 2,1% για τους ασθενείς υπό θεραπεία τικαγρελόρης με ή χωρίς ιστορικό ΧΚΑ αντίστοιχα^γ και 3,8% έναντι 1,4% με κλοπιδογρέλη. Δεν υπήρξαν ανεπιθύμητα κλινικά επακόλουθα που να συνδέονται με αυτήν την ανισορροπία

(συμπεριλαμβανομένης της τοποθέτησης βηματοδότη) σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Μελέτη PEGASUS (Ιστορικό Εμφράγματος του Μυοκαρδίου)

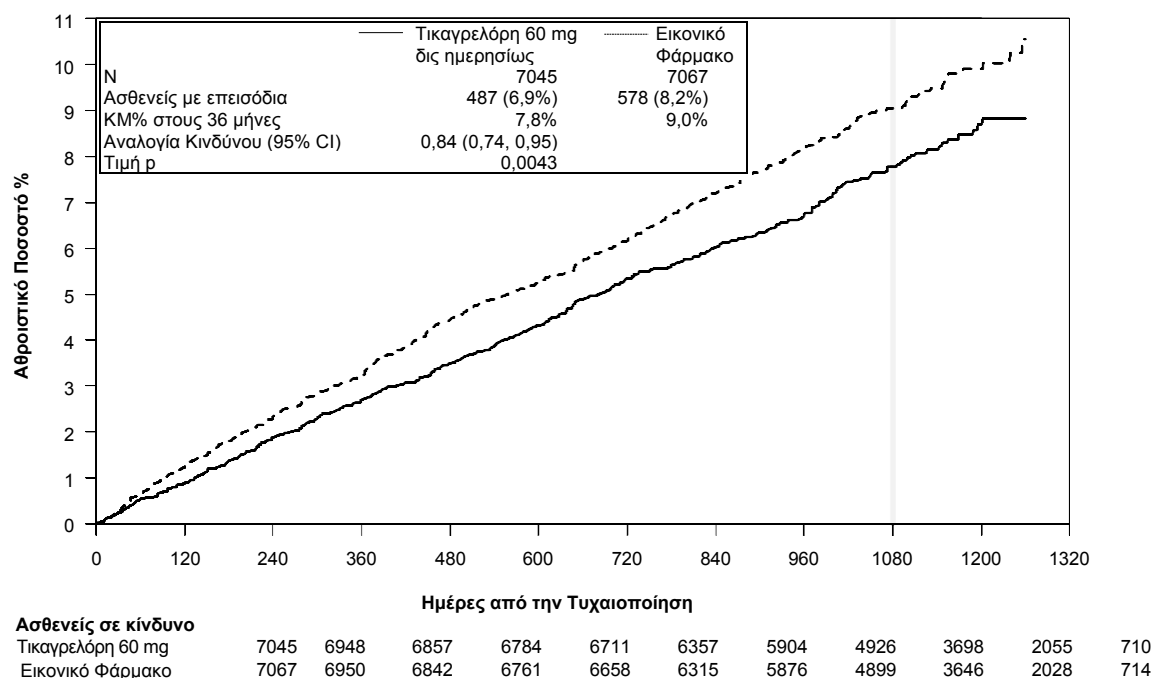
Η μελέτη PEGASUS TIMI-54 ήταν μια μελέτη 21.162 ασθενών, καθοδηγούμενη από συμβάντα, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων, διεθνής πολυκεντρική μελέτη για την εκτίμηση της πρόληψης αθηροθρομβωτικών επεισοδίων με την τικαγρελόρη χορηγούμενη σε 2 δόσεις (είτε 90 mg δις ημερησίως ή 60 mg δις ημερησίως) σε συνδυασμό με χαμηλή δόση ΑΣΟ (75-150 mg), σε σύγκριση με μονοθεραπεία με ΑΣΟ σε ασθενείς με ιστορικό ΕΜ και επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου για αθηροθρόμβωση.

Οι ασθενείς ήταν κατάλληλοι για συμμετοχή εάν είχαν ηλικία 50 ετών ή μεγαλύτερη, ιστορικό ΕΜ (1 έως 3 έτη προ της τυχαιοποίησης) και τουλάχιστον έναν από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης αθηροθρόμβωσης: ηλικία ≥ 65 ετών, σακχαρώδη διαβήτη που χρήζει θεραπείας, δεύτερο προηγούμενο ΕΜ, ενδείξεις πολυαγγειακής ΣΝ, ή χρόνια νεφρική δυσλειτουργία μη τελικού σταδίου.

Οι ασθενείς δεν ήταν κατάλληλοι προς ένταξη εάν υπήρχε προγραμματισμένη χορήγηση ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων P2Y12, διπυριδαμόλης, σιλοσταζόλης, ή αντιπηκτικής θεραπείας κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης· εάν είχαν αιμορραγική διαταραχή ή ιστορικό ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή ενδοκρανιακής αιμορραγίας, όγκο του κεντρικού νευρικού συστήματος ή ενδοκρανιακές αγγειακές διαταραχές· εάν είχαν αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα εντός των προηγούμενων 6 μηνών ή υποβλήθηκαν σε μείζονα χειρουργική επέμβαση εντός των προηγούμενων 30 ημερών.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Σχήμα 2 - Ανάλυση κύριου κλινικού σύνθετου καταληκτικού σημείου ΚΑ θανάτου, ΕΜ και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (PEGASUS)



Πίνακας 5- Ανάλυση κύριων και δευτερευόντων καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας (PEGASUS)

	Τικαγρελόρη 60 mg δις ημερησίως +ΑΣΟ N = 7045			Μονοθεραπεία ΑΣΟ N = 7067		τιμή <i>p</i>
Χαρακτηριστικό	Ασθενείς με επεισόδια	KM %	HR (95% CI)	Ασθενείς με επεισόδια	KM %	
Κύριο καταληκτικό σημείο						
Σύνθετο ΚΑ Θανάτου/ΕΜ/ Αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου	487 (6,9%)	7,8%	0,84 (0,74, 0,95)	578 (8,2%)	9,0%	0,0043 (s)
ΚΑ θάνατος	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	0,0676
ΕΜ	285 (4,0%)	4,5%	0,84 (0,72, 0,98)	338 (4,8%)	5,2%	0,0314
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	91 (1,3%)	1,5%	0,75 (0,57, 0,98)	122 (1,7%)	1,9%	0,0337
Δευτερεύον καταληκτικό σημείο						
ΚΑ θάνατος	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	-
Θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας	289 (4,1%)	4,7%	0,89 (0,76, 1,04)	326 (4,6%)	5,2%	-

Η αναλογία κινδύνου και οι τιμές *p* υπολογίζονται ξεχωριστά για την τικαγρελόρη έναντι της μονοθεραπείας με ΑΣΟ από το μοντέλο αναλογικών κινδύνων Cox με την ομάδα θεραπείας ως τη μόνη ερμηνευτική μεταβλητή.

Ποσοστό KM υπολογισμένο στους 36 μήνες.

Σημείωση: ο αριθμός των πρώτων επεισοδίων για τις συνιστώσες ΚΑ θανάτου, ΕΜ και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου είναι ο πραγματικός αριθμός πρώτων επεισοδίων για κάθε συνιστώσα και δεν αθροίζονται στον αριθμό των επεισοδίων του σύνθετου καταληκτικού σημείου

(s) Υποδεικνύει στατιστική σημαντικότητα.

CI = Διάστημα εμπιστοσύνης, ΚΑ = Καρδιαγγειακό, HR = Αναλογία κινδύνου, KM = Kaplan-Meier, ΕΜ = Έμφραγμα μυοκαρδίου, N = Αριθμός ασθενών.

Τόσο τα 60 mg δις ημερησίως όσο και τα 90 mg δις ημερησίως σχήματα της τικαγρελόρης σε συνδυασμό με ΑΣΟ υπερέχαν έναντι της μονοθεραπείας με ΑΣΟ στην πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων (σύνθετο καταληκτικό σημείο: ΚΑ θάνατος, ΕΜ και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο), με σταθερό θεραπευτικό αποτέλεσμα καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης, επιφέροντας 16% RRR και 1,27% ARR για την τικαγρελόρη 60 mg και 15% RRR και 1,19% ARR για την τικαγρελόρη 90 mg.

Παρότι τα προφίλ αποτελεσματικότητας των 90 mg και των 60 mg ήταν παρόμοια, υπάρχουν δεδομένα ότι η χαμηλότερη δόση έχει καλύτερο προφίλ ανοχής και ασφάλειας σε σχέση με τον κίνδυνο των αιμορραγικών επεισοδίων και της δύσπνοιας. Κατά συνέπεια, μόνο το Brilique 60 mg δις ημερησίως συγχρησιμοποιούμενο με ΑΣΟ συνιστάται για την πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων (ΚΑ θάνατο, ΕΜ και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) σε ασθενείς με ιστορικό ΕΜ και υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης αθηροθρομβωτικού επεισοδίου.

Έναντι της μονοθεραπείας με ΑΣΟ, η τικαγρελόρη 60 mg δις ημερησίως μείωσε σημαντικά το κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο ΚΑ θάνατο, ΕΜ και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Κάθε μια από τις συνιστώσες συνεισέφερε στη μείωση του κύριου σύνθετου καταληκτικού σημείου (ΚΑ θάνατος 17% RRR, ΕΜ 16% RRR και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο 25% RRR).

Η μείωση του σχετικού κινδύνου για το σύνθετο καταληκτικό σημείο από 1 έως 360 ημέρες (17%

RRR) και από τις 361 ημέρες και μετά (16% RRR) ήταν παρόμοια. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της τικαγρελόρης μετά από 3 χρόνια παρατεταμένης θεραπείας.

Δεν υπήρξε καμία ένδειξη οφέλους (καμία μείωση στο κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο ΚΑ θανάτου, ΕΜ και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, αλλά αύξηση της μείζονος αιμορραγίας) όταν η τικαγρελόρη 60 mg δύο φορές ημερησίως χορηγήθηκε σε κλινικά σταθερούς ασθενείς >2 χρόνια από το ΕΜ, ή περισσότερο από ένα έτος μετά τη διακοπή προγενέστερης θεραπείας με αναστολέα των υποδοχέων του ADP (βλέπε επίσης παράγραφο 4.2).

Κλινική ασφάλεια

Το ποσοστό διακοπών με τικαγρελόρη 60 mg λόγω αιμορραγίας και δύσπνοιας ήταν υψηλότερο σε ασθενείς >75 ετών (42%) από ό, τι σε νεότερους ασθενείς (εύρος: 23-31%), με μια διαφορά έναντι του εικονικού φαρμάκου μεγαλύτερη από 10% (42% έναντι 29%) σε ασθενείς ηλικίας >75 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής αποτελεσμάτων μελετών με το Brilique σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού σε οξεία στεφανιαία σύνδρομο (ΟΣΣ) και ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΕΜ) (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η τικαγρελόρη επιδεικνύει γραμμική φαρμακοκινητική και η έκθεση στην τικαγρελόρη και στον δραστικό μεταβολίτη (AR-C124910XX) είναι περίπου ανάλογη της δόσης μέχρι τα 1260 mg.

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της τικαγρελόρης είναι ταχεία με διάμεσο t_{max} περίπου 1,5 ώρα. Ο σχηματισμός του κύριου κυκλοφορούντος μεταβολίτη AR-C124910XX (επίσης δραστικός) από την τικαγρελόρη είναι ταχύς με διάμεσο t_{max} περίπου 2,5 ώρες. Μετά από μία εφάπαξ δόση από του στόματος 90 mg τικαγρελόρης υπό συνθήκες νηστείας σε υγιή άτομα, η C_{max} είναι 529 ng/ml και η AUC είναι 3451 ng*h/ml. Η αναλογία μεταβολίτη/μητρικής ουσίας είναι 0,28 για τη C_{max} και 0,42 για την AUC. Η φαρμακοκινητική της τικαγρελόρης και του AR-C124910XX σε ασθενείς με ιστορικό ΕΜ ήταν γενικά παρόμοια με εκείνη του πληθυσμού με ΟΣΣ. Με βάση μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού της μελέτης PEGASUS η διάμεση C_{max} της τικαγρελόρης ήταν 391 ng/ml και η AUC ήταν 3801 ng*h/ml στη σταθεροποιημένη κατάσταση για την τικαγρελόρη 60 mg. Για την τικαγρελόρη 90 mg η C_{max} ήταν 627 ng/ml και η AUC ήταν 6255 ng*h/ml στη σταθεροποιημένη κατάσταση.

Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της τικαγρελόρης εκτιμήθηκε ότι είναι 36%. Η κατανάλωση γεύματος με μεγάλη περιεκτικότητα σε λιπαρά είχε ως αποτέλεσμα 21% αύξηση στην AUC της τικαγρελόρης και 22% μείωση στη C_{max} του δραστικού μεταβολίτη αλλά δεν είχε επίδραση στη C_{max} της τικαγρελόρης ή στην AUC του δραστικού μεταβολίτη. Αυτές οι μικρές μεταβολές θεωρούνται ελάχιστης κλινικής σημασίας. Ως εκ τούτου, η τικαγρελόρη μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή. Η τικαγρελόρη όπως και ο δραστικός της μεταβολίτης είναι υποστρώματα της P-gr.

Τα δισκία διασπειρόμενα στο στόμα τικαγρελόρης, που διασπείρονται στον σίελο και καταπίνονται χωρίς νερό ή που αιωρούνται στο νερό και χορηγούνται μέσω ενός ρινογαστρικού σωλήνα στο στομάχι, ήταν βιοϊσοδύναμα με τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (AUC και C_{max} εντός 80-125% για την τικαγρελόρη και τον δραστικό μεταβολίτη). Όταν το δισκίο διασπειρόμενο στο στόμα διασπάρθηκε στον σίελο και καταπόθηκε με νερό, η AUC της τικαγρελόρης ήταν παρόμοια, ενώ η C_{max} ήταν περίπου 15% μικρότερη σε σύγκριση με το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο. Η μικρή διαφορά στη C_{max} που παρατηρήθηκε είναι απίθανο να έχει κλινική σημασία.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής της τικαγρελόρης σε σταθερή κατάσταση είναι 87,5 l. Η τικαγρελόρη και ο

δραστικός της μεταβολίτης συνδέονται εκτενώς με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος (>99,0%).

Βιομετασχηματισμός

Το CYP3A4 είναι το κύριο ένζυμο υπεύθυνο για το μεταβολισμό της τικαγρελόρης και για το σχηματισμό του δραστικού μεταβολίτη ενώ η αλληλεπίδρασή τους με άλλα υποστρώματα του CYP3A κυμαίνεται από ενεργοποίηση μέχρι αναστολή.

Ο κύριος μεταβολίτης της τικαγρελόρης είναι ο AR-C124910XX, ο οποίος είναι επίσης δραστικός όπως προσδιορίζεται από την *in vitro* σύνδεση στον αιμοπεταλιακό υποδοχέα P2Y₁₂ του ADP. Η συστηματική έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη είναι περίπου 30-40% αυτής που επιτυγχάνεται με την τικαγρελόρη.

Αποβολή

Η κύρια οδός αποβολής της τικαγρελόρης είναι μέσω του ηπατικού μεταβολισμού. Όταν χορηγείται ραδιοσημασμένη τικαγρελόρη, η μέση ανάκτηση ραδιενέργειας είναι περίπου 84% (57,8% στα κόπρανα, 26,5% στα ούρα). Η ανάκτηση της τικαγρελόρης και του δραστικού μεταβολίτη από τα ούρα ήταν μικρότερη του 1% της δόσης και για τα δύο. Η κύρια οδός αποβολής του δραστικού μεταβολίτη είναι πιθανότατα μέσω της χολικής έκκρισης. Ο μέσος $t_{1/2}$ ήταν περίπου 7 ώρες για την τικαγρελόρη και 8,5 ώρες για το δραστικό μεταβολίτη.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Παρατηρήθηκε υψηλότερη έκθεση στην τικαγρελόρη (περίπου 25% για C_{max} και AUC) και στο δραστικό μεταβολίτη σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικία ≥ 75 ετών) με ΟΣΣ σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς από τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού. Αυτές οι διαφορές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές (βλέπε παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η τικαγρελόρη δεν έχει αξιολογηθεί σε παιδιατρικό πληθυσμό (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.1).

Φύλο

Παρατηρήθηκε υψηλότερη έκθεση στην τικαγρελόρη και στο δραστικό μεταβολίτη σε γυναίκες σε σύγκριση με άντρες. Οι διαφορές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η έκθεση στην τικαγρελόρη ήταν περίπου 20% χαμηλότερη και η έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη ήταν περίπου 17% υψηλότερη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min) σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι C_{max} και AUC για την τικαγρελόρη ήταν 12% και 23% υψηλότερες σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τα αντίστοιχα υγιή άτομα, ωστόσο η επίδραση της τικαγρελόρης στην αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Η τικαγρελόρη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και δεν υπάρχουν πληροφορίες φαρμακοκινητικών δεδομένων για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς που είχαν μέτρια ή σοβαρή άνοδο σε μία ή περισσότερες εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας κατά την έναρξη, οι συγκεντρώσεις πλάσματος της τικαγρελόρης ήταν κατά μέσο όρο παρόμοιες ή ελαφρά υψηλότερες σε σύγκριση με εκείνους χωρίς αυξήσεις κατά την έναρξη. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Εθνικότητα

Οι ασθενείς Ασιατικής προέλευσης είχαν 39% υψηλότερη μέση βιοδιαθεσιμότητα σε σύγκριση με τους Καυκάσιους ασθενείς. Οι ασθενείς που αυτοπροσδιορίστηκαν ως μαύροι είχαν 18% χαμηλότερη

βιοδιαθεσιμότητα της τικαγρελόρης σε σύγκριση με τους Καυκάσιους ασθενείς. Σε κλινικές φαρμακολογικές μελέτες, η έκθεση (C_{max} και AUC) στην τικαγρελόρη σε Ιάπωνες ήταν περίπου 40% (20% μετά την προσαρμογή για το βάρος σώματος) υψηλότερη σε σύγκριση με αυτή των Καυκάσιων. Η έκθεση των ασθενών που αυτοπροσδιορίστηκαν ως Ισπανόφωνοι ή Λατίνοι ήταν παρόμοια με εκείνη των Καυκασίων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα για την τικαγρελόρη και τον κύριο μεταβολίτη της δεν δείχνουν μη αποδεκτό κίνδυνο για ανεπιθύμητες επιδράσεις στον άνθρωπο με βάση συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων και δυνητικής γονοτοξικότητας.

Ερεθισμός του γαστρεντερικού συστήματος παρατηρήθηκε σε αρκετά είδη ζώων σε κλινικά σχετικά επίπεδα έκθεσης (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σε θηλυκούς αρουραίους, η τικαγρελόρη σε υψηλές δόσεις έδειξε μία αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης όγκων της μήτρας (αδενοκαρκίνωμα) και μία αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης ηπατικών αδενωμάτων. Ο μηχανισμός για την ανάπτυξη όγκων στη μήτρα είναι ενδεχομένως ορμονική ανισορροπία που μπορεί να οδηγήσει σε όγκους στους αρουραίους. Ο μηχανισμός για τα ηπατικά αδενώματα ενδεχομένως οφείλεται σε ενζυμική επαγωγή στο ήπαρ, ειδικό για τα τρωκτικά. Έτσι, τα ευρήματα καρκινογένεσης θεωρείται απίθανο να είναι σχετικά για τους ανθρώπους.

Στους αρουραίους παρατηρήθηκαν ελάχιστονες ανωμαλίες ανάπτυξης με τοξικές δόσεις για τη μητέρα (όριο ασφάλειας 5,1). Σε κουνέλια παρατηρήθηκε ελαφριά καθυστέρηση στην ωρίμανση του ήπατος και στην ανάπτυξη του σκελετού στα έμβρυα με υψηλές δόσεις χωρίς να παρατηρηθεί τοξικότητα για τη μητέρα (όριο ασφάλειας 4,5).

Μελέτες σε αρουραίους και κουνέλια έδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγή, με ελαφρώς μειωμένη πρόσληψη βάρους σώματος για τη μητέρα, μειωμένη βιωσιμότητα των νεογνών και μειωμένο βάρος κατά τη γέννηση, με καθυστερημένη ανάπτυξη. Η τικαγρελόρη προκάλεσε ανώμαλους κύκλους (κυρίως παρατεταμένους κύκλους) σε θηλυκούς αρουραίους, αλλά δεν επηρέασε τη συνολική γονιμότητα των αρσενικών και των θηλυκών αρουραίων. Οι φαρμακοκινητικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με ραδιοεπισημασμένη τικαγρελόρη έδειξαν ότι η μητρική ένωση και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα των αρουραίων (βλέπε παράγραφο 4.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη (E421)
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)
Κροσποβιδόνη (E1202)
Ξυλιτόλη (E967)
Άνυδρο ασβέστιο όξινο φωσφορικό (E341)
Νάτριο στεατυλοφουμαρικό
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)
Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης από Αλουμίνιο/Αλουμίνιο (Al/Al) των 8 ή 10 δισκίων, κουτιά των 10 x 1 δισκίων (1 κυψέλη), κουτιά των 56 x 1 δισκίων (7 κυψέλες) και κουτιά των 60 x 1 δισκίων (6 κυψέλες).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/655/012-014

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 03 Δεκεμβρίου 2010
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 17 Ιουλίου 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Ηνωμένο Βασίλειο

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Brilique 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
τικαγρελόρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 60 mg τικαγρελόρη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από του στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ**

ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/655/007 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/10/655/008 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/10/655/009 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/10/655/010 168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/10/655/011 180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

brilique 60 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Brilique 60 mg δισκία
ticagrelor

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Σύμβολο Ήλιος/Φεγγάρι

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΑΚΗ ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Brilique 60 mg δισκία
ticagrelor

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευ Τρι Τετ Πεμ Παρ Σαβ Κυρ
Σύμβολο Ήλιος/Φεγγάρι

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Brilique 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
τικαγρελόρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 90 mg τικαγρελόρη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
100x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από του στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ

**ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/655/001 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/10/655/002 180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/10/655/003 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/10/655/004 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/10/655/005 168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/10/655/006 100x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

brilique 90 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ
ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κωδικός (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ
ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΔΙΑΤΡΗΤΗ ΚΥΨΕΛΗ ΜΟΝΑΔΩΝ ΔΟΣΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Brilique 90 mg δισκία
ticagrelor

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Brilique 90 mg δισκία
ticagrelor

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Σύμβολο Ήλιος/Φεγγάρι

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΑΚΗ ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Brilique 90 mg δισκία
ticagrelor

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευ Τρι Τετ Πεμ Παρ Σαβ Κυρ
Σύμβολο Ήλιος/Φεγγάρι

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Brilique 90 mg δισκία διασπειρόμενα στο στόμα
τικαγρελόρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο διασπειρόμενο στο στόμα περιέχει 90 mg τικαγρελόρη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

10 x 1 δισκία διασπειρόμενα στο στόμα
56 x 1 δισκία διασπειρόμενα στο στόμα
60 x 1 δισκία διασπειρόμενα στο στόμα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από του στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/655/012 10 x 1 δισκία διασπειρόμενα στο στόμα
EU/1/10/655/013 56 x 1 δισκία διασπειρόμενα στο στόμα
EU/1/10/655/014 60 x 1 δισκία διασπειρόμενα στο στόμα

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

brilique 90 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΔΙΑΤΡΗΤΗ ΚΥΨΕΛΗ ΜΟΝΑΔΩΝ ΔΟΣΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Brilique 90 mg δισκία διασπειρόμενα στο στόμα
ticagrelor

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Brilique 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία τικαγρελόρη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Brilique και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Brilique
3. Πώς να πάρετε το Brilique
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Brilique
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Brilique και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Brilique

Το Brilique περιέχει μια δραστική ουσία η οποία ονομάζεται τικαγρελόρη. Αυτή ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα.

Ποιά είναι η χρήση του Brilique

Το Brilique σε συνδυασμό με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ένας άλλος αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας), προορίζεται για χρήση μόνο από ενήλικες. Σας έχει δοθεί το φάρμακο αυτό επειδή είχατε:

- καρδιακή προσβολή, πριν από διάστημα μεγαλύτερο του ενός έτους.

Μειώνει τις πιθανότητες για μία άλλη καρδιακή προσβολή ή για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή για θάνατο από ασθένεια που σχετίζεται με την καρδιά ή τα αιμοφόρα αγγεία σας.

Πώς δρα το Brilique

Το Brilique επηρεάζει τα κύτταρα τα οποία ονομάζονται «αιμοπετάλια» (καλούνται επίσης θρομβοκύτταρα). Αυτά τα πολύ μικρά κύτταρα του αίματος βοηθούν μέσω συσσώρευσης να σταματήσει η αιμορραγία φράζοντας μικροσκοπικές τρύπες στα αιμοφόρα αγγεία που έχουν κοπή ή καταστραφεί.

Ωστόσο, τα αιμοπετάλια μπορεί επίσης να σχηματίσουν θρόμβους μέσα σε νοσούντα αιμοφόρα αγγεία στην καρδιά και στον εγκέφαλο. Αυτό μπορεί να είναι πολύ επικίνδυνο επειδή:

- ο θρόμβος μπορεί να διακόψει εντελώς την παροχή αίματος – αυτό μπορεί να προκαλέσει καρδιακή προσβολή (έμφραγμα του μυοκαρδίου) ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ή
- ο θρόμβος μπορεί να φράξει μερικώς τα αιμοφόρα αγγεία προς την καρδιά – αυτό μειώνει τη ροή του αίματος προς την καρδιά και μπορεί να προκαλέσει θωρακικό πόνο που έρχεται και φεύγει (ονομάζεται «ασταθής στηθάγχη»).

Το Brilique βοηθάει να σταματήσει η συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Αυτό μειώνει την πιθανότητα σχηματισμού θρόμβων που μπορεί να μειώσουν τη ροή του αίματος.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Brilique

Μην πάρετε το Brilique εάν:

- Είστε αλλεργικοί στην τικαγρελόρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Αιμορραγείτε τώρα.
- Είχατε πάθει αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο που προκλήθηκε από αιμορραγία στον εγκέφαλο.
- Έχετε σοβαρή ηπατική νόσο.
- Λαμβάνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:
 - κετοκοναζόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων)
 - κλαριθρομυκίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων)
 - νεφαζοδόνη (ένα αντικαταθλιπτικό)
 - ριτοναβίρη και αταζαναβίρη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοίμωξης από HIV και για το AIDS).

Μην πάρετε το Brilique αν σας συμβαίνει κάποιο από τα παραπάνω. Εάν δεν είστε σίγουροι, επικοινωνήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Brilique εάν:

- Έχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας εξαιτίας:
 - πρόσφατου σοβαρού τραυματισμού
 - πρόσφατης χειρουργικής επέμβασης (συμπεριλαμβανομένης οδοντιατρικής εργασίας, ρωτήστε σχετικά τον οδοντίατρό σας)
 - μίας κατάστασης που επηρεάζει την πήξη του αίματος
 - πρόσφατης αιμορραγίας από το στομάχι ή το έντερο (όπως από έλκος στο στομάχι ή από «πολύποδα» στο παχύ έντερο)
- Πρόκειται να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση (συμπεριλαμβανομένης οδοντιατρικής εργασίας) οποιαδήποτε στιγμή ενώ παίρνετε Brilique. Αυτό γιατί μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας. Ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο 7 ημέρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση.
- Ο καρδιακός σας ρυθμός είναι ασυνήθιστα χαμηλός (συνήθως χαμηλότερος από 60 παλμούς το λεπτό) και δεν έχετε ήδη τοποθετήσει συσκευή που ρυθμίζει την καρδιά σας (βηματοδότης).
- Έχετε άσθμα ή κάποια άλλα προβλήματα στους πνεύμονες ή δυσκολίες στην αναπνοή.
- Είχατε οποιοδήποτε πρόβλημα με το ήπαρ σας ή είχατε στο παρελθόν οποιαδήποτε πάθηση που μπορεί να επηρέασε το ήπαρ σας.
- Έχετε κάνει εξέταση αίματος που έδειξε περισσότερη από τη συνηθισμένη ποσότητα ουρικού οξέος.

Αν κάποιο από τα παραπάνω σας συμβαίνει (ή αν δεν είστε σίγουροι), επικοινωνήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Παιδιά και έφηβοι

Το Brilique δεν συνιστάται για παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Brilique

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό συμβαίνει γιατί το Brilique μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που λειτουργούν μερικά φάρμακα και μερικά φάρμακα μπορεί να έχουν επίδραση στο Brilique.

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- περισσότερο από 40 mg ημερησίως είτε σιμβαστατίνης είτε λοβαστατίνης (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής χοληστερόλης)
- ριφαμπικίνη (ένα αντιβιοτικό)
- φαιντοϊνή, καρβαμαζεπίνη και φαινοβαρβιτάλη (χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων)

- διγοξίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας)
- κυκλοσπορίνη (χρησιμοποιείται για να ελαττώσει τις άμυνες του οργανισμού σας)
- κινιδίνη και διλτιαζέμη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του μη φυσιολογικού καρδιακού ρυθμού)
- β-αποκλειστές και βεραπαμίλη (χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης).

Συγκεκριμένα, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα που αυξάνουν τον κίνδυνο για αιμορραγία:

- «από του στόματος αντιπηκτικά» συχνά αναφερόμενα ως «αραιωτικά του αίματος» που περιλαμβάνουν βαρφαρίνη.
- Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ) που λαμβάνονται συνήθως ως αναλγητικά, όπως ιβουπροφαίνη και ναπροξένη.
- Εκλεκτικούς Αναστολείς Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης (SSRIs) που λαμβάνονται ως αντικαταθλιπτικά, όπως παροξετίνη, σετραλίνη και σιταλοπράμη.
- άλλα φάρμακα, όπως κετοконаζόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων), κλαριθρομυκίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων), νεφαζοδόνη (ένα αντικαταθλιπτικό), ριτοναβίρη και αταζαναβίρη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοίμωξης από HIV και για το AIDS), σιζαπρίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καύσου), αλκαλοειδή της ερυσιβόδου ούρα (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ημικρανίας και των πονοκεφάλων).

Επίσης ενημερώστε το γιατρό σας ότι λόγω της λήψης του Brilique, μπορεί να έχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας εάν ο γιατρός σας σας δώσει ινωδολυτικά, συχνά αποκαλούμενα «θρομβολυτικά», όπως στρεπτοκινάση ή αλτεπλάση.

Κύηση και θηλασμός

Δε συνιστάται η χρήση του Brilique εάν είστε έγκυος ή μπορεί να μείνετε έγκυος. Οι γυναίκες πρέπει να χρησιμοποιούν κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα για να αποφύγουν την εγκυμοσύνη ενώ λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε το φάρμακο αυτό αν θηλάζετε. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τα οφέλη και τους κινδύνους της λήψης Brilique κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Brilique είναι απίθανο να επηρεάζει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Εάν αισθανθείτε ζάλη ή σύγχυση ενώ λαμβάνετε αυτό το φάρμακο, να είστε προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

3. Πώς να πάρετε το Brilique

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο να πάρετε

- Η συνήθης δόση είναι ένα δισκίο των 60 mg δύο φορές την ημέρα. Συνεχίστε να παίρνετε το Brilique για όσο διάστημα σας έχει πει ο γιατρός σας.
- Πάρτε αυτό το φάρμακο περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα (για παράδειγμα, ένα δισκίο το πρωί και ένα το βράδυ).

Παίρνοντας το Brilique με άλλα φάρμακα για την πήξη του αίματος

Συνήθως ο γιατρός σας θα σας πει επίσης να παίρνετε ακετυλοσαλικυλικό οξύ. Αυτή είναι μία ουσία η οποία υπάρχει σε πολλά φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για την πρόληψη θρόμβωσης του αίματος. Ο γιατρός σας θα σας πει πόσο να παίρνετε (συνήθως μεταξύ 75-150 mg ημερησίως).

Πώς να πάρετε το Brilique

- Μπορείτε να πάρετε το δισκίο με ή χωρίς τροφή.
- Μπορείτε να ελέγξετε πότε πήρατε τελευταία φορά ένα δισκίο Brilique κοιτάζοντας στην κυνέλη. Υπάρχει ένας ήλιος (για το πρωί) και ένα φεγγάρι (για το βράδυ). Αυτό θα σας πει αν έχετε πάρει τη δόση.

Εάν έχετε δυσκολία στην κατάποση του δισκίου

Εάν έχετε δυσκολία στην κατάποση του δισκίου μπορείτε να το συνθλίψετε και να το αναμειξτε με νερό ως εξής:

- Συνθλίψτε το δισκίο σε μια λεπτή σκόνη.
- Αδειάστε τη σκόνη σε μισό ποτήρι νερό.
- Ανακατέψτε και πιείτε το αμέσως.
- Για να βεβαιωθείτε ότι δεν έμεινε φάρμακο, ξεπλύνετε το άδειο ποτήρι με επιπλέον μισό ποτήρι νερό και πιείτε το.

Εάν είστε στο νοσοκομείο μπορεί να σας χορηγηθεί το δισκίο αυτό αναμειγμένο με λίγο νερό και χορηγούμενο μέσω ενός σωλήνα από τη μύτη (ρινογαστρικός σωλήνας).

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Brilique από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Brilique από την κανονική, επικοινωνήστε με ένα γιατρό ή πηγαίστε κατευθείαν σε νοσοκομείο. Πάρτε τη συσκευασία του φαρμάκου μαζί σας. Μπορεί να βρίσκεστε υπό αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγία.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Brilique

- Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, απλώς πάρτε την επόμενη δόση σας κανονικά.
- Μην πάρετε διπλή δόση (δύο δόσεις την ίδια στιγμή) για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Brilique

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Brilique χωρίς να μιλήσετε με το γιατρό σας. Να παίρνετε αυτό το φάρμακο τακτικά και για όσο διάστημα συνεχίζει να το συνταγογραφεί ο γιατρός σας. Εάν σταματήσετε να παίρνετε Brilique, μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος για μία άλλη καρδιακή προσβολή ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή για θάνατο από ασθένεια που σχετίζεται με την καρδιά ή τα αιμοφόρα αγγεία σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να συμβούν με αυτό το φάρμακο:

Το Brilique επηρεάζει την πήξη του αίματος, συνεπώς οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με αιμορραγίες. Αιμορραγία μπορεί να προκύψει σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος. Ορισμένες αιμορραγίες είναι συχνές (όπως μώλωπες και ρινορραγίες). Οι σοβαρές αιμορραγίες δεν είναι συχνές, αλλά μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή.

Επισκεφτείτε αμέσως έναν γιατρό αν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα – μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική θεραπεία:

- **Η αιμορραγία στον εγκέφαλο ή εντός του κρανίου αποτελεί όχι συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια και μπορεί να προκαλέσει σημεία αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου όπως:**
 - ξαφνικό μούδιασμα ή αδυναμία στο μπράτσο, το πόδι ή το πρόσωπο, ειδικά αν είναι μόνο στη μια μεριά του σώματος
 - ξαφνική σύγχυση, δυσκολία στην ομιλία ή στην κατανόηση των άλλων
 - ξαφνική δυσκολία στο περπάτημα ή απώλεια ισορροπίας ή συντονισμού
 - ξαφνικό αίσθημα ζάλης ή ξαφνικός σοβαρός πονοκέφαλος χωρίς γνωστή αιτία
- **Σημεία αιμορραγίας όπως:**
 - αιμορραγία που είναι έντονη ή που δεν μπορείτε να περιορίσετε
 - απρόσμενη αιμορραγία ή αιμορραγία που διαρκεί για μεγάλο χρονικό διάστημα
 - ροζ, κόκκινα ή καφέ ούρα
 - έμεση κόκκινου αίματος ή ο εμετός σας μοιάζει με «κατακάθι του καφέ»
 - κόκκινα ή μαύρα κόπρανα (μοιάζουν με πίσσα)
 - αποβολή θρόμβων αίματος μέσω βήχα ή εμετού
- **Λιποθυμία (συγκοπή)**
 - προσωρινή απώλεια της συνείδησης λόγω αιφνίδιας μείωσης της ροής αίματος στον εγκέφαλο (συχνή)

Συζητήστε με τον γιατρό σας αν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- **Αίσθημα δυσκολίας στην αναπνοή - αυτό είναι πολύ συχνό.** Μπορεί να οφείλεται στην καρδιακή σας νόσο ή σε κάποια άλλη αιτία, ή μπορεί να είναι ανεπιθύμητη ενέργεια του Brilique. Η αναπνευστική δυσφορία που συσχετίζεται με το Brilique είναι γενικά ήπια και χαρακτηρίζεται ως αιφνίδια, απρόσμενη επιθυμία για αέρα που συνήθως παρουσιάζεται κατά την ανάπαυση και μπορεί να εμφανιστεί στις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας και για πολλούς ασθενείς μπορεί να παρέλθει. Εάν το αίσθημα της δυσκολίας στην αναπνοή χειροτερεύει ή διαρκεί για μεγάλο διάστημα, ενημερώστε το γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει αν χρειάζεται θεραπεία ή περισσότερη διερεύνηση.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα σας (όπως παρατηρείται σε εξετάσεις)
- Αιμορραγία που προκαλείται από αιματολογικές διαταραχές

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Μώλωπες
- Πονοκέφαλος
- Αίσθημα ζάλης ή σαν να γυρίζει το δωμάτιο
- Διάρροια ή δυσπεψία
- Ναυτία
- Δυσκοιλιότητα
- Εξάνθημα
- Φαγούρα
- Έντονος πόνος και πρήξιμο των αρθρώσεών σας - αποτελούν σημεία ουρικής αρθρίτιδας
- Αίσθημα ζάλης ή τάση λιποθυμίας, ή θαμπή όραση - αποτελούν σημεία χαμηλής αρτηριακής πίεσης
- Αιμορραγία από τη μύτη
- Αιμορραγία μετά από χειρουργική επέμβαση ή από κοψίματα (για παράδειγμα στο ξύρισμα) και πληγές συχνότερα από το φυσιολογικό
- Αιμορραγία από την εσωτερική επένδυση του στομάχου σας (έλκος)
- Αιμορραγία των ούλων

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Αλλεργική αντίδραση – ένα εξάνθημα, φαγούρα ή πρησμένο πρόσωπο ή πρησμένα χείλια/γλώσσα μπορεί να αποτελούν σημεία αλλεργικής αντίδρασης.
- Σύγχυση
- Προβλήματα όρασης που προκαλούνται από την παρουσία αίματος στο μάτι σας
- Κολπική αιμορραγία που είναι πιο έντονη ή συμβαίνει σε διαφορετικό χρόνο από την φυσιολογική αιμορραγία της περιόδου (έμμηνος ρύση)
- Αιμορραγία στις αρθρώσεις και τους μύες σας που προκαλεί επώδυνο πρήξιμο
- Αίμα στα αυτιά σας
- Εσωτερική αιμορραγία, που μπορεί να προκαλέσει ζάλη ή τάση λιποθυμίας

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Brilique

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Brilique

- Η δραστική ουσία είναι η τικαγρελόρη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 60 mg τικαγρελόρης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
Πυρήνας δισκίου: μαννιτόλη (E421), όξινο φωσφορικό ασβέστιο διυδρικό, άμυλο καρβοξυμεθυλωμένο νατρίου τύπου Α, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463), στεατικό μαγνήσιο (E470b).

Επικάλυψη δισκίου: υπρομελλόζη (E464), διοξείδιο του τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη 400, μέλαν οξείδιο σιδήρου (E172) και ερυθρό οξείδιο σιδήρου (E172).

Εμφάνιση του Brilique και περιεχόμενα της συσκευασίας

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο): Τα δισκία είναι στρογγυλά, αμφίκυρτα, ροζ, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο σημειωμένα με «60» πάνω από «T» στη μία πλευρά.

Το Brilique είναι διαθέσιμο σε:

- απλές κυψέλες (με σύμβολα ήλιος/φεγγάρι) σε κουτιά των 60 και 180 δισκίων
- ημερολογιακές κυψέλες (με σύμβολα ήλιος/φεγγάρι) σε κουτιά των 14, 56 και 168 δισκίων

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

Παρασκευαστής:
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

Παρασκευαστής:
AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Maccelsfield, Cheshire, SK10 2NA
Ηνωμένο Βασίλειο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

А с т р а З е н е к а Б ъ л г а р и я
Е О Ο Δ
Тел.: +359 2 44 55 000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 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 22 245 73 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά .

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Brilique 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία τικαγρελόρη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Brilique και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Brilique
3. Πώς να πάρετε το Brilique
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Brilique
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Brilique και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Brilique

Το Brilique περιέχει μια δραστική ουσία η οποία ονομάζεται τικαγρελόρη. Αυτή ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα.

Ποιά είναι η χρήση του Brilique

Το Brilique σε συνδυασμό με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ένας άλλος αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας), προορίζεται για χρήση μόνο από ενήλικες. Σας έχει δοθεί το φάρμακο αυτό επειδή είχατε:

- καρδιακή προσβολή, ή
- ασταθή στηθάγχη (στηθάγχη ή θωρακικός πόνος που δεν είναι καλά ελεγχόμενα).

Μειώνει τις πιθανότητες για μία άλλη καρδιακή προσβολή ή για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή για θάνατο από ασθένεια που σχετίζεται με την καρδιά ή τα αιμοφόρα αγγεία σας.

Πώς δρα το Brilique

Το Brilique επηρεάζει τα κύτταρα τα οποία ονομάζονται «αιμοπετάλια» (καλούνται επίσης θρομβοκύτταρα). Αυτά τα πολύ μικρά κύτταρα του αίματος βοηθούν μέσω συσσώρευσης να σταματήσει η αιμορραγία φράζοντας μικροσκοπικές τρύπες στα αιμοφόρα αγγεία που έχουν κοπεί ή καταστραφεί.

Ωστόσο, τα αιμοπετάλια μπορεί επίσης να σχηματίσουν θρόμβους μέσα σε νοσούντα αιμοφόρα αγγεία στην καρδιά και στον εγκέφαλο. Αυτό μπορεί να είναι πολύ επικίνδυνο επειδή:

- ο θρόμβος μπορεί να διακόψει εντελώς την παροχή αίματος – αυτό μπορεί να προκαλέσει καρδιακή προσβολή (έμφραγμα του μυοκαρδίου) ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ή
- ο θρόμβος μπορεί να φράξει μερικώς τα αιμοφόρα αγγεία προς την καρδιά – αυτό μειώνει τη ροή του αίματος προς την καρδιά και μπορεί να προκαλέσει θωρακικό πόνο που έρχεται και φεύγει (ονομάζεται «ασταθής στηθάγχη»).

Το Brilique βοηθάει να σταματήσει η συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Αυτό μειώνει την πιθανότητα σχηματισμού θρόμβων που μπορεί να μειώσουν τη ροή του αίματος.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Brilique

Μην πάρετε το Brilique εάν:

- Είστε αλλεργικοί στην τικαγρελόρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Αιμορραγείτε τώρα.
- Είχατε πάθει αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο που προκλήθηκε από αιμορραγία στον εγκέφαλο.
- Έχετε σοβαρή ηπατική νόσο.
- Λαμβάνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:
 - κετοκοναζόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων)
 - κλαριθρομυκίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων)
 - νεφαζοδόνη (ένα αντικαταθλιπτικό)
 - ριτοναβίρη και αταζαναβίρη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοίμωξης από HIV και για το AIDS).

Μην πάρετε το Brilique αν σας συμβαίνει κάποιο από τα παραπάνω. Εάν δεν είστε σίγουροι, επικοινωνήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Brilique εάν:

- Έχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας εξαιτίας:
 - πρόσφατου σοβαρού τραυματισμού
 - πρόσφατης χειρουργικής επέμβασης (συμπεριλαμβανομένης οδοντιατρικής εργασίας, ρωτήστε σχετικά τον οδοντίατρό σας)
 - μίας κατάστασης που επηρεάζει την πήξη του αίματος
 - πρόσφατης αιμορραγίας από το στομάχι ή το έντερο (όπως από έλκος στο στομάχι ή από «πολύποδα» στο παχύ έντερο)
- Πρόκειται να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση (συμπεριλαμβανομένης οδοντιατρικής εργασίας) οποιαδήποτε στιγμή ενώ παίρνετε Brilique. Αυτό γιατί μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας. Ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο 7 ημέρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση.
- Ο καρδιακός σας ρυθμός είναι ασυνήθιστα χαμηλός (συνήθως χαμηλότερος από 60 παλμούς το λεπτό) και δεν έχετε ήδη τοποθετήσει συσκευή που ρυθμίζει την καρδιά σας (βηματοδότης).
- Έχετε άσθμα ή κάποια άλλα προβλήματα στους πνεύμονες ή δυσκολίες στην αναπνοή.
- Είχατε οποιοδήποτε πρόβλημα με το ήπαρ σας ή είχατε στο παρελθόν οποιαδήποτε πάθηση που μπορεί να επηρέασε το ήπαρ σας.
- Έχετε κάνει εξέταση αίματος που έδειξε περισσότερη από τη συνηθισμένη ποσότητα ουρικού οξέος.

Αν κάποιο από τα παραπάνω σας συμβαίνει (ή αν δεν είστε σίγουροι), επικοινωνήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Παιδιά και έφηβοι

Το Brilique δεν συνιστάται για παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Brilique

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό συμβαίνει γιατί το Brilique μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που λειτουργούν μερικά φάρμακα και μερικά φάρμακα μπορεί να έχουν επίδραση στο Brilique.

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- περισσότερο από 40 mg ημερησίως είτε σιμβαστατίνης είτε λοβαστατίνης (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής χοληστερόλης)
- ριφαμπικίνη (ένα αντιβιοτικό)

- φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη και φαινοβαρβιτάλη (χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων)
- διγοξίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας)
- κυκλοσπορίνη (χρησιμοποιείται για να ελαττώσει τις άμυνες του οργανισμού σας)
- κινιδίνη και διλτιαζέμη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του μη φυσιολογικού καρδιακού ρυθμού)
- β-αποκλειστές και βεραπαμίλη (χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης).

Συγκεκριμένα, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα που αυξάνουν τον κίνδυνο για αιμορραγία:

- «από του στόματος αντιπηκτικά» συχνά αναφερόμενα ως «αραιωτικά του αίματος» που περιλαμβάνουν βαρφαρίνη.
- Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ) που λαμβάνονται συνήθως ως αναλγητικά, όπως ιβουπροφαίνη και ναπροξένη.
- Εκλεκτικούς Αναστολείς Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης (SSRIs) που λαμβάνονται ως αντικαταθλιπτικά, όπως παροξετίνη, σετραλίνη και σιταλοπράμη.
- άλλα φάρμακα, όπως κετοκοναζόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων), κλαριθρομυκίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων), νεφαζοδόνη (ένα αντικαταθλιπτικό), ριτοναβίρη και αταζαναβίρη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοίμωξης από HIV και για το AIDS), σιζαπρίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καύσου), αλκαλοειδή της ερυσιβόδου ούλουρας (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ημικρανίας και των πονοκεφάλων).

Επίσης ενημερώστε το γιατρό σας ότι λόγω της λήψης του Brilique, μπορεί να έχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας εάν ο γιατρός σας σας δώσει ινωδολυτικά, συχνά αποκαλούμενα «θρομβολυτικά», όπως στρεπτοκινάση ή αλτεπλάση.

Κύηση και θηλασμός

Δε συνιστάται η χρήση του Brilique εάν είστε έγκυος ή μπορεί να μείνετε έγκυος. Οι γυναίκες πρέπει να χρησιμοποιούν κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα για να αποφύγουν την εγκυμοσύνη ενώ λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε το φάρμακο αυτό αν θηλάζετε. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τα οφέλη και τους κινδύνους της λήψης Brilique κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Brilique είναι απίθανο να επηρεάζει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Εάν αισθανθείτε ζάλη ή σύγχυση ενώ λαμβάνετε αυτό το φάρμακο, να είστε προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

3. Πώς να πάρετε το Brilique

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο να πάρετε

- Η δόση έναρξης είναι δύο δισκία ταυτόχρονα (δόση φόρτισης των 180 mg). Αυτή η δόση συνήθως θα σας χορηγηθεί στο νοσοκομείο.
- Μετά τη δόση έναρξης, η συνήθης δόση είναι ένα δισκίο των 90 mg δύο φορές ημερησίως για μέχρι και 12 μήνες εκτός εάν ο γιατρός σας σας συμβουλέψει διαφορετικά.

- Πάρτε αυτό το φάρμακο περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα (για παράδειγμα, ένα δισκίο το πρωί και ένα το βράδυ).

Παίρνοντας το Brilique με άλλα φάρμακα για την πήξη του αίματος

Συνήθως ο γιατρός σας θα σας πει επίσης να παίρνετε ακετυλοσαλικυλικό οξύ. Αυτή είναι μία ουσία η οποία υπάρχει σε πολλά φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για την πρόληψη θρόμβωσης του αίματος. Ο γιατρός σας θα σας πει πόσο να παίρνετε (συνήθως μεταξύ 75-150 mg ημερησίως).

Πώς να πάρετε το Brilique

- Μπορείτε να πάρετε το δισκίο με ή χωρίς τροφή.
- Μπορείτε να ελέγξετε πότε πήρατε τελευταία φορά ένα δισκίο Brilique κοιτάζοντας στην κυψέλη. Υπάρχει ένας ήλιος (για το πρωί) και ένα φεγγάρι (για το βράδυ). Αυτό θα σας πει αν έχετε πάρει τη δόση.

Εάν έχετε δυσκολία στην κατάποση του δισκίου

Εάν έχετε δυσκολία στην κατάποση του δισκίου μπορείτε να το συνθλίψετε και να το αναμειξέτε με νερό ως εξής:

- Συνθλίψτε το δισκίο σε μια λεπτή σκόνη.
- Αδειάστε τη σκόνη σε μισό ποτήρι νερό.
- Ανακατέψτε και πιείτε το αμέσως.
- Για να βεβαιωθείτε ότι δεν έμεινε φάρμακο, ξεπλύνετε το άδειο ποτήρι με επιπλέον μισό ποτήρι νερό και πιείτε το.

Εάν είστε στο νοσοκομείο μπορεί να σας χορηγηθεί το δισκίο αυτό αναμειγμένο με λίγο νερό και χορηγούμενο μέσω ενός σωλήνα από τη μύτη (ρινογαστρικός σωλήνας).

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Brilique από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Brilique από την κανονική, επικοινωνήστε με ένα γιατρό ή πηγαίστε κατευθείαν σε νοσοκομείο. Πάρτε τη συσκευασία του φαρμάκου μαζί σας. Μπορεί να βρίσκεστε υπό αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγία.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Brilique

- Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, απλώς πάρτε την επόμενη δόση σας κανονικά.
- Μην πάρετε διπλή δόση (δύο δόσεις την ίδια στιγμή) για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Brilique

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Brilique χωρίς να μιλήσετε με το γιατρό σας. Να παίρνετε αυτό το φάρμακο τακτικά και για όσο διάστημα συνεχίζει να το συνταγογραφεί ο γιατρός σας. Εάν σταματήσετε να παίρνετε Brilique, μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος για μία άλλη καρδιακή προσβολή ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή για θάνατο από ασθένεια που σχετίζεται με την καρδιά ή τα αιμοφόρα αγγεία σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να συμβούν με αυτό το φάρμακο:

Το Brilique επηρεάζει την πήξη του αίματος, συνεπώς οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με αιμορραγίες. Αιμορραγία μπορεί να προκύψει σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος. Ορισμένες αιμορραγίες είναι συχνές (όπως μώλωπες και ρινορραγίες). Οι σοβαρές αιμορραγίες δεν

είναι συχνές, αλλά μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή.

Επισκεφτείτε αμέσως έναν γιατρό αν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα – μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική θεραπεία:

- **Η αιμορραγία στον εγκέφαλο ή εντός του κρανίου αποτελεί όχι συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια και μπορεί να προκαλέσει σημεία αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου όπως:**
 - ξαφνικό μούδιασμα ή αδυναμία στο μπράτσο, το πόδι ή το πρόσωπο, ειδικά αν είναι μόνο στη μια μεριά του σώματος
 - ξαφνική σύγχυση, δυσκολία στην ομιλία ή στην κατανόηση των άλλων
 - ξαφνική δυσκολία στο περπάτημα ή απώλεια ισορροπίας ή συντονισμού
 - ξαφνικό αίσθημα ζάλης ή ξαφνικός σοβαρός πονοκέφαλος χωρίς γνωστή αιτία
- **Σημεία αιμορραγίας όπως:**
 - αιμορραγία που είναι έντονη ή που δεν μπορείτε να περιορίσετε
 - απρόσμενη αιμορραγία ή αιμορραγία που διαρκεί για μεγάλο χρονικό διάστημα
 - ροζ, κόκκινα ή καφέ ούρα
 - έμεση κόκκινου αίματος ή ο εμετός σας μοιάζει με «κατακάθι του καφέ»
 - κόκκινα ή μαύρα κόπρανα (μοιάζουν με πίσσα)
 - αποβολή θρόμβων αίματος μέσω βήχα ή εμετού
- **Λιποθυμία (συγκοπή)**
 - προσωρινή απώλεια της συνείδησης λόγω αιφνίδιας μείωσης της ροής αίματος στον εγκέφαλο (συχνή)

Συζητήστε με τον γιατρό σας αν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- **Αίσθημα δυσκολίας στην αναπνοή - αυτό είναι πολύ συχνό.** Μπορεί να οφείλεται στην καρδιακή σας νόσο ή σε κάποια άλλη αιτία, ή μπορεί να είναι ανεπιθύμητη ενέργεια του Brilique. Η αναπνευστική δυσφορία που συσχετίζεται με το Brilique είναι γενικά ήπια και χαρακτηρίζεται ως αιφνίδια, απρόσμενη επιθυμία για αέρα που συνήθως παρουσιάζεται κατά την ανάπαυση και μπορεί να εμφανιστεί στις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας και για πολλούς ασθενείς μπορεί να παρέλθει. Εάν το αίσθημα της δυσκολίας στην αναπνοή χειροτερεύει ή διαρκεί για μεγάλο διάστημα, ενημερώστε το γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει αν χρειάζεται θεραπεία ή περισσότερη διερεύνηση.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα σας (όπως παρατηρείται σε εξετάσεις)
- Αιμορραγία που προκαλείται από αιματολογικές διαταραχές

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Μώλωπες
- Πονοκέφαλος
- Αίσθημα ζάλης ή σαν να γυρίζει το δωμάτιο
- Διάρροια ή δυσπεψία
- Ναυτία
- Δυσκοιλιότητα
- Εξάνθημα
- Φαγούρα
- Έντονος πόνος και πρήξιμο των αρθρώσεών σας - αποτελούν σημεία ουρικής αρθρίτιδας
- Αίσθημα ζάλης ή τάση λιποθυμίας, ή θαμπή όραση - αποτελούν σημεία χαμηλής αρτηριακής πίεσης
- Αιμορραγία από τη μύτη
- Αιμορραγία μετά από χειρουργική επέμβαση ή από κοψίματα (για παράδειγμα στο ξύρισμα) και πληγές συχνότερα από το φυσιολογικό

- Αιμορραγία από την εσωτερική επένδυση του στομάχου σας (έλκος)
- Αιμορραγία των ούλων

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Αλλεργική αντίδραση – ένα εξάνθημα, φαγούρα ή πρησμένο πρόσωπο ή πρησμένα χείλια/γλώσσα μπορεί να αποτελούν σημεία αλλεργικής αντίδρασης.
- Σύγχυση
- Προβλήματα όρασης που προκαλούνται από την παρουσία αίματος στο μάτι σας
- Κολπική αιμορραγία που είναι πιο έντονη ή συμβαίνει σε διαφορετικό χρόνο από την φυσιολογική αιμορραγία της περιόδου (έμμηνος ρύση)
- Αιμορραγία στις αρθρώσεις και τους μύες σας που προκαλεί επώδυνο πρήξιμο
- Αίμα στα αυτιά σας
- Εσωτερική αιμορραγία, που μπορεί να προκαλέσει ζάλη ή τάση λιποθυμίας

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Brilique

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Brilique

- Η δραστική ουσία είναι η τικαγρελόρη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 90 mg τικαγρελόρης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
Πυρήνας δισκίου: μαννιτόλη (E421), όξινο φωσφορικό ασβέστιο διυδρικό, άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίου τύπου Α, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463), στεατικό μαγνήσιο (E470b).

Επικάλυψη δισκίου: υπρομελλόζη (E464), διοξείδιο του τιτανίου (E171), τάλκης, πολυαιθυλενογλυκόλη 400, και κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172).

Εμφάνιση του Brilique και περιεχόμενα της συσκευασίας

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο): Τα δισκία είναι στρογγυλά, αμφίκυρτα, κίτρινα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο σημειωμένα με «90» πάνω από «T» στη μία πλευρά.

Το Brilique είναι διαθέσιμο σε:

- απλές κυψέλες (με σύμβολα ήλιος/φεγγάρι) σε κουτιά των 60 και 180 δισκίων

- ημερολογιακές κυψέλες (με σύμβολα ήλιος/φεγγάρι) σε κουτιά των 14, 56 και 168 δισκίων
 - διάτρητες κυψέλες μονής δόσης σε κουτί των 100x1 δισκίων
- Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

Παρασκευαστής:

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

Παρασκευαστής:

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Maccelsfield, Cheshire, SK10 2NA
Ηνωμένο Βασίλειο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 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

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά .

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Brilique 90 mg δισκία διασπειρόμενα στο στόμα τικαγρελόρη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Brilique και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Brilique
3. Πώς να πάρετε το Brilique
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Brilique
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Brilique και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Brilique

Το Brilique περιέχει μια δραστική ουσία η οποία ονομάζεται τικαγρελόρη. Αυτή ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα.

Ποιά είναι η χρήση του Brilique

Το Brilique σε συνδυασμό με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ένας άλλος αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας), προορίζεται για χρήση μόνο από ενήλικες. Σας έχει δοθεί το φάρμακο αυτό επειδή είχατε:

- καρδιακή προσβολή, ή
- ασταθή στηθάγχη (στηθάγχη ή θωρακικός πόνος που δεν είναι καλά ελεγχόμενα).

Μειώνει τις πιθανότητες για μία άλλη καρδιακή προσβολή ή για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή για θάνατο από ασθένεια που σχετίζεται με την καρδιά ή τα αιμοφόρα αγγεία σας.

Πώς δρα το Brilique

Το Brilique επηρεάζει τα κύτταρα τα οποία ονομάζονται «αιμοπετάλια» (καλούνται επίσης θρομβοκύτταρα). Αυτά τα πολύ μικρά κύτταρα του αίματος βοηθούν μέσω συσσώρευσης να σταματήσει η αιμορραγία φράζοντας μικροσκοπικές τρύπες στα αιμοφόρα αγγεία που έχουν κοπεί ή καταστραφεί.

Ωστόσο, τα αιμοπετάλια μπορεί επίσης να σχηματίσουν θρόμβους μέσα σε νοσούντα αιμοφόρα αγγεία στην καρδιά και στον εγκέφαλο. Αυτό μπορεί να είναι πολύ επικίνδυνο επειδή:

- ο θρόμβος μπορεί να διακόψει εντελώς την παροχή αίματος – αυτό μπορεί να προκαλέσει καρδιακή προσβολή (έμφραγμα του μυοκαρδίου) ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ή
- ο θρόμβος μπορεί να φράξει μερικώς τα αιμοφόρα αγγεία προς την καρδιά – αυτό μειώνει τη ροή του αίματος προς την καρδιά και μπορεί να προκαλέσει θωρακικό πόνο που έρχεται και φεύγει (ονομάζεται «ασταθής στηθάγχη»).

Το Brilique βοηθάει να σταματήσει η συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Αυτό μειώνει την πιθανότητα σχηματισμού θρόμβων που μπορεί να μειώσουν τη ροή του αίματος.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Brilique

Μην πάρετε το Brilique εάν:

- Είστε αλλεργικοί στην τικαγρελόρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Αιμορραγείτε τώρα.
- Είχατε πάθει αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο που προκλήθηκε από αιμορραγία στον εγκέφαλο.
- Έχετε σοβαρή ηπατική νόσο.
- Λαμβάνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:
 - κετοκοναζόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων)
 - κλαριθρομυκίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων)
 - νεφαζοδόνη (ένα αντικαταθλιπτικό)
 - ριτοναβίρη και αταζαναβίρη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοίμωξης από HIV και για το AIDS).

Μην πάρετε το Brilique αν σας συμβαίνει κάποιο από τα παραπάνω. Εάν δεν είστε σίγουροι, επικοινωνήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Brilique εάν:

- Έχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας εξαιτίας:
 - πρόσφατου σοβαρού τραυματισμού
 - πρόσφατης χειρουργικής επέμβασης (συμπεριλαμβανομένης οδοντιατρικής εργασίας, ρωτήστε σχετικά τον οδοντίατρό σας)
 - μίας κατάστασης που επηρεάζει την πήξη του αίματος
 - πρόσφατης αιμορραγίας από το στομάχι ή το έντερο (όπως από έλκος στο στομάχι ή από «πολύποδα» στο παχύ έντερο)
- Πρόκειται να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση (συμπεριλαμβανομένης οδοντιατρικής εργασίας) οποιαδήποτε στιγμή ενώ παίρνετε Brilique. Αυτό γιατί μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας. Ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο 7 ημέρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση.
- Ο καρδιακός σας ρυθμός είναι ασυνήθιστα χαμηλός (συνήθως χαμηλότερος από 60 παλμούς το λεπτό) και δεν έχετε ήδη τοποθετήσει συσκευή που ρυθμίζει την καρδιά σας (βηματοδότης).
- Έχετε άσθμα ή κάποια άλλα προβλήματα στους πνεύμονες ή δυσκολίες στην αναπνοή.
- Είχατε οποιοδήποτε πρόβλημα με το ήπαρ σας ή είχατε στο παρελθόν οποιαδήποτε πάθηση που μπορεί να επηρέασε το ήπαρ σας.
- Έχετε κάνει εξέταση αίματος που έδειξε περισσότερη από τη συνηθισμένη ποσότητα ουρικού οξέος.

Αν κάποιο από τα παραπάνω σας συμβαίνει (ή αν δεν είστε σίγουροι), επικοινωνήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Παιδιά και έφηβοι

Το Brilique δεν συνιστάται για παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Brilique

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό συμβαίνει γιατί το Brilique μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που λειτουργούν μερικά φάρμακα και μερικά φάρμακα μπορεί να έχουν επίδραση στο Brilique.

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- περισσότερο από 40 mg ημερησίως είτε σιμβαστατίνης είτε λοβαστατίνης (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής χοληστερόλης)
- ριφαμπικίνη (ένα αντιβιοτικό)

- φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη και φαινοβαρβιτάλη (χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων)
- διγοξίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας)
- κυκλοσπορίνη (χρησιμοποιείται για να ελαττώσει τις άμυνες του οργανισμού σας)
- κινιδίνη και διλτιαζέμη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του μη φυσιολογικού καρδιακού ρυθμού)
- β-αποκλειστές και βεραπαμίλη (χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης).

Συγκεκριμένα, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα που αυξάνουν τον κίνδυνο για αιμορραγία:

- «από του στόματος αντιπηκτικά» συχνά αναφερόμενα ως «αραιωτικά του αίματος» που περιλαμβάνουν βαρφαρίνη.
- Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ) που λαμβάνονται συνήθως ως αναλγητικά, όπως ιβουπροφαίνη και ναπροξένη.
- Εκλεκτικούς Αναστολείς Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης (SSRIs) που λαμβάνονται ως αντικαταθλιπτικά, όπως παροξετίνη, σετραλίνη και σιταλοπράμη.
- άλλα φάρμακα, όπως κετοконаζόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων), κλαριθρομυκίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων), νεφαζοδόνη (ένα αντικαταθλιπτικό), ριτοναβίρη και αταζαναβίρη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοίμωξης από HIV και για το AIDS), σιζαπρίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καύσου), αλκαλοειδή της ερυσιβόδου ούλουρας (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ημικρανίας και των πονοκεφάλων).

Επίσης ενημερώστε το γιατρό σας ότι λόγω της λήψης του Brilique, μπορεί να έχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας εάν ο γιατρός σας σάς δώσει ινωδολυτικά, συχνά αποκαλούμενα «θρομβολυτικά», όπως στρεπτοκινάση ή αλτεπλάση.

Κύηση και θηλασμός

Δε συνιστάται η χρήση του Brilique εάν είστε έγκυος ή μπορεί να μείνετε έγκυος. Οι γυναίκες πρέπει να χρησιμοποιούν κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα για να αποφύγουν την εγκυμοσύνη ενώ λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε το φάρμακο αυτό αν θηλάζετε. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τα οφέλη και τους κινδύνους της λήψης Brilique κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Brilique είναι απίθανο να επηρεάζει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Εάν αισθανθείτε ζάλη ή σύγχυση ενώ λαμβάνετε αυτό το φάρμακο, να είστε προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

3. Πώς να πάρετε το Brilique

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο να πάρετε

- Η δόση έναρξης είναι δύο δισκία ταυτόχρονα (δόση φόρτισης των 180 mg). Αυτή η δόση συνήθως θα σας χορηγηθεί στο νοσοκομείο.
- Μετά τη δόση έναρξης, η συνήθης δόση είναι ένα δισκίο των 90 mg δύο φορές ημερησίως για μέχρι και 12 μήνες εκτός εάν ο γιατρός σας σάς συμβουλέψει διαφορετικά.

- Πάρτε αυτό το φάρμακο περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα (για παράδειγμα, ένα δισκίο το πρωί και ένα το βράδυ).

Παίρνοντας το Brilique με άλλα φάρμακα για την πήξη του αίματος

Συνήθως ο γιατρός σας θα σας πει επίσης να παίρνετε ακετυλοσαλικυλικό οξύ. Αυτή είναι μία ουσία η οποία υπάρχει σε πολλά φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για την πρόληψη θρόμβωσης του αίματος. Ο γιατρός σας θα σας πει πόσο να παίρνετε (συνήθως μεταξύ 75-150 mg ημερησίως).

Πώς να πάρετε το Brilique

Μην ανοίγετε την κυψέλη μέχρι να έρθει η ώρα να πάρετε το φάρμακό σας.

- Για να βγάλετε το δισκίο, ανοίξτε αποσχίζοντας το φύλλο της κυψέλης - μην το σπρώχνετε μέσω του αλουμινοφύλλου, επειδή το δισκίο ενδέχεται να σπάσει.
- Τοποθετήστε το δισκίο πάνω στη γλώσσα σας και αφήστε το να διαλυθεί.
- Στη συνέχεια, μπορείτε να το καταπιείτε με ή χωρίς νερό.
- Μπορείτε να πάρετε το δισκίο με ή χωρίς τροφή.

Εάν είστε στο νοσοκομείο μπορεί να σας χορηγηθεί το δισκίο αυτό αναμειγμένο με λίγο νερό και χορηγούμενο μέσω ενός σωλήνα από τη μύτη (ρινογαστρικός σωλήνας).

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Brilique από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Brilique από την κανονική, επικοινωνήστε με ένα γιατρό ή πηγαίστε κατευθείαν σε νοσοκομείο. Πάρτε τη συσκευασία του φαρμάκου μαζί σας. Μπορεί να βρίσκεστε υπό αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγία.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Brilique

- Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, απλώς πάρτε την επόμενη δόση σας κανονικά.
- Μην πάρετε διπλή δόση (δύο δόσεις την ίδια στιγμή) για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Brilique

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Brilique χωρίς να μιλήσετε με το γιατρό σας. Να παίρνετε αυτό το φάρμακο τακτικά και για όσο διάστημα συνεχίζει να το συνταγογραφεί ο γιατρός σας. Εάν σταματήσετε να παίρνετε Brilique, μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος για μία άλλη καρδιακή προσβολή ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή για θάνατο από ασθένεια που σχετίζεται με την καρδιά ή τα αιμοφόρα αγγεία σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να συμβούν με αυτό το φάρμακο:

Το Brilique επηρεάζει την πήξη του αίματος, συνεπώς οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με αιμορραγίες. Αιμορραγία μπορεί να προκύψει σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος. Ορισμένες αιμορραγίες είναι συχνές (όπως μώλωπες και ρινορραγίες). Οι σοβαρές αιμορραγίες δεν είναι συχνές, αλλά μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή.

Επισκεφτείτε αμέσως έναν γιατρό αν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα – μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική θεραπεία:

- Η αιμορραγία στον εγκέφαλο ή εντός του κρανίου αποτελεί όχι συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια και μπορεί να προκαλέσει σημεία αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου όπως:
 - ξαφνικό μούδιασμα ή αδυναμία στο μπράτσο, το πόδι ή το πρόσωπο, ειδικά αν είναι μόνο

στη μια μεριά του σώματος

- ξαφνική σύγχυση, δυσκολία στην ομιλία ή στην κατανόηση των άλλων
- ξαφνική δυσκολία στο περπάτημα ή απώλεια ισορροπίας ή συντονισμού
- ξαφνικό αίσθημα ζάλης ή ξαφνικός σοβαρός πονοκέφαλος χωρίς γνωστή αιτία

• **Σημεία αιμορραγίας όπως:**

- αιμορραγία που είναι έντονη ή που δεν μπορείτε να περιορίσετε
- απρόσμενη αιμορραγία ή αιμορραγία που διαρκεί για μεγάλο χρονικό διάστημα
- ροζ, κόκκινα ή καφέ ούρα
- έμεση κόκκινου αίματος ή ο εμετός σας μοιάζει με «κατακάθι του καφέ»
- κόκκινα ή μαύρα κόπρανα (μοιάζουν με πίσσα)
- αποβολή θρόμβων αίματος μέσω βήχα ή εμετού

• **Λιποθυμία (συγκοπή)**

- προσωρινή απώλεια της συνείδησης λόγω αιφνίδιας μείωσης της ροής αίματος στον εγκέφαλο (συχνή)

Συζητήστε με τον γιατρό σας αν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- **Αίσθημα δυσκολίας στην αναπνοή - αυτό είναι πολύ συχνό.** Μπορεί να οφείλεται στην καρδιακή σας νόσο ή σε κάποια άλλη αιτία, ή μπορεί να είναι ανεπιθύμητη ενέργεια του Brilique. Η αναπνευστική δυσφορία που συσχετίζεται με το Brilique είναι γενικά ήπια και χαρακτηρίζεται ως αιφνίδια, απρόσμενη επιθυμία για αέρα που συνήθως παρουσιάζεται κατά την ανάπαυση και μπορεί να εμφανιστεί στις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας και για πολλούς ασθενείς μπορεί να παρέλθει. Εάν το αίσθημα της δυσκολίας στην αναπνοή χειροτερεύει ή διαρκεί για μεγάλο διάστημα, ενημερώστε το γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει αν χρειάζεται θεραπεία ή περισσότερη διερεύνηση.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα σας (όπως παρατηρείται σε εξετάσεις)
- Αιμορραγία που προκαλείται από αιματολογικές διαταραχές

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Μώλωπες
- Πονοκέφαλος
- Αίσθημα ζάλης ή σαν να γυρίζει το δωμάτιο
- Διάρροια ή δυσπεψία
- Ναυτία
- Δυσκοιλιότητα
- Εξάνθημα
- Φαγούρα
- Έντονος πόνος και πρήξιμο των αρθρώσεών σας - αποτελούν σημεία ουρικής αρθρίτιδας
- Αίσθημα ζάλης ή τάση λιποθυμίας, ή θαμπή όραση - αποτελούν σημεία χαμηλής αρτηριακής πίεσης
- Αιμορραγία από τη μύτη
- Αιμορραγία μετά από χειρουργική επέμβαση ή από κοψίματα (για παράδειγμα στο ξύρισμα) και πληγές συχνότερα από το φυσιολογικό
- Αιμορραγία από την εσωτερική επένδυση του στομάχου σας (έλκος)
- Αιμορραγία των ούλων

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Αλλεργική αντίδραση – ένα εξάνθημα, φαγούρα ή πρησμένο πρόσωπο ή πρησμένα χείλια/γλώσσα μπορεί να αποτελούν σημεία αλλεργικής αντίδρασης.
- Σύγχυση

- Προβλήματα όρασης που προκαλούνται από την παρουσία αίματος στο μάτι σας
- Κολπική αιμορραγία που είναι πιο έντονη ή συμβαίνει σε διαφορετικό χρόνο από την φυσιολογική αιμορραγία της περιόδου (έμμηνος ρύση)
- Αιμορραγία στις αρθρώσεις και τους μύες σας που προκαλεί επώδυνο πρήξιμο
- Αίμα στα αυτιά σας
- Εσωτερική αιμορραγία, που μπορεί να προκαλέσει ζάλη ή τάση λιποθυμίας

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Brilique

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυνέλη και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Brilique

- Η δραστική ουσία είναι η τικαγρελόρη. Κάθε δισκίο διασπειρόμενο στο στόμα περιέχει 90 mg τικαγρελόρης.
- Τα άλλα συστατικά είναι: μαννιτόλη (E421), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), κροσποβιδόνη (E1202), ξυλιτόλη (E967), άνυδρο ασβέστιο όξινο φωσφορικό (E341), νάτριο στεατυλοφουμαρικό, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463), κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου.

Εμφάνιση του Brilique και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα δισκία διασπειρόμενα στο στόμα είναι στρογγυλά, επίπεδα, με λοξοτμημένες άκρες, λευκά έως ωχρά ροζ σημειωμένα με «90» πάνω από «TI» στη μία πλευρά.

Το Brilique είναι διαθέσιμο σε:

- διάτρητες κυνέλες μονάδων δόσης σε κουτιά των 10 x 1, 56 x 1 και 60 x 1 δισκίων διασπειρόμενων στο στόμα.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Σουηδία

Παρασκευαστής:
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

Παρασκευαστής:
AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Maccelsfield, Cheshire, SK10 2NA
Ηνωμένο Βασίλειο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 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 22 245 73 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) 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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά .

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.