

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Brilique 60 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 60 mg ticagrelor.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter.

Runde, bikonvekse, lyserøde tabletter præget med "60" over "T" på den ene side og glat på den anden.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Brilique, der administreres sammen med acetylsalicylsyre (ASA), er indiceret til forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos voksne patienter med

- akut koronart syndrom (AKS) eller
- myokardieinfarkt (MI) i anamnesen og en høj risiko for at udvikle en aterotrombotisk hændelse (se pkt. 4.2 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Patienter, der tager Brilique, skal også dagligt tage en lav vedligeholdelsesdosis af ASA 75-150 mg, medmindre det udtrykkeligt er kontraindiceret.

Akut koronart syndrom

Brilique-behandling skal indledes med en enkelt 180 mg mætningsdosis (to tabletter på hver 90 mg) og derefter fortsættes med 90 mg to gange dagligt. Det anbefales at behandle med Brilique 90 mg to gange dagligt i 12 måneder hos AKS-patienter, medmindre seponering er klinisk indiceret (se pkt. 5.1).

Seponering af ASA kan overvejes efter 3 måneder hos patienter med AKS, som har gennemgået en perkutan koronar intervention (PCI-procedure), og som har en øget risiko for blødning. I det tilfælde fortsættes ticagrelor som enkeltstof til trombocythæmmende behandling i 9 måneder (se pkt. 4.4).

Myokardieinfarkt i anamnesen

Brilique 60 mg to gange dagligt er den anbefalede dosis når en forlænget behandling er nødvendig til patienter med tidligere MI for mindst et år siden og en høj risiko for en aterotrombotisk hændelse (se pkt. 5.1). Behandlingen kan indledes uden afbrydelse som fortsættelse af behandlingen efter den indledende et-årsbehandling med Brilique 90 mg eller anden behandling med en adenosindifosfat (ADP)-receptorhæmmer hos AKS-patienter, der har høj risiko for en aterotrombotisk hændelse. Behandlingen kan også indledes i op til 2 år fra MI, eller inden for et år efter ophør af tidligere behandling med ADP-receptorhæmmer. Der er begrænsede data om virkning og sikkerhed af ticagrelor ud over 3 års udvidet behandling.

Hvis der er behov for et skift, skal første dosis af Brilique administreres 24 timer efter sidst indgivne dosis af den foregående antitrombotiske behandling.

Glemt dosis

Afbrydelser af behandlingen skal også undgås. En patient, der springer en dosis Brilique over, må kun tage én tablet (næste dosis) på det planlagte doseringstidspunkt.

Specielle populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig for ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med nyreinsufficiens (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Ticagrelor er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion, og dets anvendelse til disse patienter er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3). Der er kun begrænset information tilgængelig om patienter med moderat nedsat leverfunktion. Dosisjustering anbefales ikke, men ticagrelor bør anvendes med forsigtighed (se pkt 4.4 og 5.2). Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Ticagrelors sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der er ingen relevant brug af ticagrelor hos børn med seglcellesygdom (se pkt. 5.1 og 5.2).

Administration

Til oral anvendelse.

Brilique kan administreres med eller uden mad.

Til patienter, der ikke er i stand til at synke tabletten hel/tabletterne hele, kan tabletterne knuses til et fint pulver, der blandes i et halvt glas vand og drikkes straks. Glasset skal renses med yderligere et halvt glas vand og indholdet drikkes. Blandingen kan også administreres via en nasogastrisk sonde (CH8 eller højere). Det er vigtigt at skylle den nasogastriske sonde igennem med vand efter administration af blandingen.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 (se pkt. 4.8).
- Aktiv patologisk blødning
- Intrakraniell blødning i anamnesen (se pkt. 4.8).
- Svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).
- Samtidig administration af ticagrelor og stærke CYP3A4-hæmmere (f.eks. ketoconazol, clarithromycin, nefazodon, ritonavir og atazanavir), da det kan medføre en væsentlig stigning i eksponeringen af ticagrelor (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Blødningsrisiko

Brugen af ticagrelor hos patienter med kendt øget risiko for blødning afvejes mod fordelene ved forebyggelse af aterosklerotiske hændelser (se pkt. 4.8 og 5.1). Hvis ticagrelor er klinisk indiceret, skal det bruges med forsigtighed hos følgende patientgrupper:

- Patienter med blødningstendens (f.eks. som følge af nyligt traume, nylig operation, koagulationsforstyrrelser, aktiv eller nylig gastrointestinal blødning) eller som har en øget risiko for traume. Brugen af ticagrelor er kontraindiceret hos patienter med aktiv patologisk blødning, hos patienter med intrakraniell blødning i anamnesen og hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).
- Patienter med samtidig administration af lægemidler, der kan øge blødningsrisikoen (f.eks. non-steroidale antiinflammatoriske stoffer (NSAID), orale antikoagulantia og/eller fibrinolytika) inden for 24 timer fra dosering af ticagrelor.

I to randomiserede kontrollerede studier (TICO og TWILIGHT) hos patienter med AKS, som havde gennemgået en PCI-procedure med en medicinafgivende (drug-eluting) stent, har det vist sig, at seponering af ASA efter 3 måneder med trombocythæmmende kombinationsbehandling med ticagrelor og ASA (DAPT) og fortsættelse med ticagrelor som enkeltstof til trombocythæmmende behandling (SAPT) i henholdsvis 9 og 12 måneder reducerer risikoen for blødning uden nogen observeret øget risiko for alvorlige kardiovaskulære bivirkninger (MACE) sammenlignet med DAPT. Beslutningen om at seponere ASA efter 3 måneder og fortsætte med ticagrelor som enkeltstof til trombocythæmmende behandling i 9 måneder hos patienter med øget risiko for blødning skal baseres på en klinisk vurdering, idet der tages højde for risikoen for blødning i forhold til risikoen for trombotiske hændelser (se pkt. 4.2).

Trombocytttransfusion reverterede ikke den trombocytfunktionshæmmende virkning af ticagrelor hos raske frivillige, og det er ikke sandsynligt, at det vil have klinisk gavn hos patienter med blødninger. Da samtidig administration af ticagrelor og desmopressin ikke reducerede den normale (standardiserede) blødningstid, er det usandsynligt, at desmopressin vil være effektivt til behandling af kliniske blødningshændelser (se pkt. 4.5).

Antifibrinolytisk behandling (aminokaprinsyre eller Cyklokapron) og/eller rekombinant faktor VIIa-behandling kan øge hæmostase. Ticagrelor kan genoptages, når årsagen til blødningen er blevet identificeret og kontrolleret.

Operation

Patienterne skal rådes til at oplyse læger og tandlæger om, at de tager ticagrelor, før planlægning af kirurgi, og før de begynder at anvende ny medicin.

Hos PLATO-patienter, der fik foretaget koronar bypassoperation (CABG), havde ticagrelor flere blødninger end clopidogrel, når behandlingen blev seponeret inden for et døgn før indgrebet, men samme incidens af større blødninger sammenlignet med clopidogrel efter seponering af behandlingen to eller flere dage før indgrebet (se pkt. 4.8). For patienter, der skal have foretaget elektiv kirurgi, og hvor en trombocythæmmende effekt ikke ønskes, skal ticagrelor seponeres 5 dage før operationen (se pkt. 5.1).

Patienter med tidligere iskæmisk apopleksi

AKS-patienter med tidligere iskæmisk apopleksi kan behandles med ticagrelor i op til 12 måneder (PLATO-studiet).

I PEGASUS blev patienter med MI i anamnesen med tidligere iskæmisk apopleksi ikke inkluderet. På grund af manglende data frarådes behandling ud over et år derfor til disse patienter.

Nedsat leverfunktion

Anvendelsen af ticagrelor er kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.3). Der er begrænset erfaring med ticagrelor til patienter med moderat nedsat leverfunktion, og derfor bør der udvises forsigtighed ved disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

Patienter med risiko for bradykardi-hændelser

Holter EKG-overvågning har vist en øget frekvens af overvejende asymptomatiske ventrikulære pauser ved behandling med ticagrelor sammenlignet med clopidogrel. Patienter med øget risiko for bradykardi-hændelser (f.eks. patienter uden en pacemaker som har syg sinus-knude, 2. eller 3. grads AV-blok eller bradykardi-relateret synkope) var udelukket fra hovedstudierne, der vurderede sikkerheden og effekt af ticagrelor. Som følge af begrænset klinisk erfaring skal ticagrelor anvendes med forsigtighed hos disse patienter (se pkt. 5.1).

Der skal desuden udvises forsigtighed, når ticagrelor administreres samtidig med lægemidler, der er kendt for at inducere bradykardi. Der var dog ingen evidens af klinisk signifikante bivirkninger i PLATO-studiet efter samtidig administration af et eller flere lægemidler, der er kendt for at inducere

bradykardi (f.eks. 96 % betablokkere, 33 % calciumantagonister (diltiazem og verapamil) og 4 % digoxin) (se pkt. 4.5).

Et Holter-monitorerings-substudie i PLATO viste, at flere patienter havde ventrikulære pauser ≥ 3 sekunder med ticagrelor end med clopidogrel i den akutte fase af deres akutte koronare syndrom (AKS). Stigningen i Holter-påviste ventrikulære pauser med ticagrelor var større hos patienter med kronisk hjerterinsufficiens (CHF) end hos den samlede studiepopulation i den akutte fase af AKS, men ikke efter en måneds behandling med ticagrelor eller i forhold til clopidogrel. Der sås ingen uønskede kliniske konsekvenser forbundet med disse forstyrrelser (inklusive synkope eller indsættelse af pacemaker) hos denne patientpopulation (se pkt. 5.1).

Bradyarytmiske bivirkninger og AV-blok er blevet rapporteret efter markedsføring hos patienter, der tager ticagrelor (se pkt. 4.8), primært hos patienter med AKS, hvor iskæmisk hjertesygdom og samtidig medicin, der nedsætter hjerterefrekvensen eller påvirker ledningen i hjertet, er potentielle konfoundere. Patientens kliniske tilstand og samtidig medicinering bør vurderes som potentielle årsager før justering af behandlingen.

Dyspnø

Dyspnø blev indberettet hos patienter, der blev behandlet med ticagrelor. Dyspnø er i reglen af mild til moderat styrke og forsvinder ofte uden behov for seponering af behandlingen. Patienter med astma/kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) kan have en øget absolut risiko for at få dyspnø under behandling med ticagrelor. Ticagrelor bør anvendes med forsigtighed hos patienter med en anamnese med astma og/eller KOL. Virkningsmekanismen kendes ikke. Hvis en patient rapporterer ny, langvarig eller forværret dyspnø, skal dette undersøges fuldt ud, og hvis dyspnøen ikke tolereres, skal behandling med ticagrelor stoppes. Se pkt. 4.8 for yderligere information.

Central søvnapnø

Central søvnapnø, herunder Cheyne-Stokes respiration, er rapporteret efter markedsføring hos patienter, der tager ticagrelor. Hvis der er mistanke om central søvnapnø, skal yderligere klinisk vurdering overvejes.

Kreatininhøjelser

Kreatininniveauerne kan blive forhøjet under behandling med ticagrelor. Mekanismen er endnu ikke forklaret. Nyrefunktionen bør kontrolleres ifølge rutinemæssig medicinsk praksis. Hos patienter med AKS anbefales det, at nyrefunktionen også undersøges én måned efter behandlingsstart med ticagrelor, idet der udvises særlig opmærksomhed hos patienter ≥ 75 år, patienter med moderat/alvorligt nedsat nyrefunktion samt hos patienter, der er i samtidig behandling med en angiotensin II-receptorantagonist (ARB).

Forhøjet urinsyre

Hyperurikæmi kan opstå under behandling med ticagrelor (se pkt. 4.8). Der skal udvises forsigtighed ved patienter med en anamnese med hyperurikæmi eller podagra. Som en sikkerhedsforanstaltning frarådes brugen af ticagrelor hos patienter med urinsyre-nefropati.

Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)

Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) er meget sjældent rapporteret ved brug af ticagrelor. Det er karakteriseret ved trombocytopeni og mikroangiopatisk hæmolytisk anæmi forbundet med enten neurologiske fund, nyresvigt eller feber. TTP er en potentielt letal tilstand, der kræver hurtig behandling, herunder plasmaferese.

Interferens med trombocytfunktionstest til diagnosticering af heparininduceret trombocytopeni (HIT)

I heparin-induceret trombocyttaktivering (HIPA) test, der bliver anvendt til at diagnosticere HIT, aktiverer anti-trombocytfaktor 4/heparin-antistoffer i patientserum trombocytter fra raske donorer ved tilstedeværelse af heparin.

Der er rapporteret om falsk negative resultater i en trombocytfunktionstest (herunder, men måske ikke begrænset til HIPA-test) for HIT hos patienter, der får indgivet ticagrelor. Dette er relateret til den inhibering, som ticagrelor i patientens serum/plasma udøver på P2Y₁₂-receptoren på de raske

donortrombocytter i testen. Oplysninger om samtidig behandling med ticagrelor er påkrævet for at fortolke HIT-trombocytfunktionstests.

Hos patienter, der har udviklet HIT, skal benefit/risk ved fortsat behandling med ticagrelor vurderes under hensyntagen til både den protrombotiske tilstand af HIT og den øgede risiko for blødning ved samtidig antikoagulationsbehandling og behandling med ticagrelor.

Andet

Baseret på et forhold observeret i PLATO mellem vedligeholdelsesdosis af ASA og relativ effekt af ticagrelor sammenlignet med clopidogrel bør ticagrelor ikke administreres samtidig med høje vedligeholdelsesdoser af ASA (>300 mg) (se pkt. 5.1).

Præmatur seponering

Præmatur seponering af en antitrombotisk behandling, herunder Brilique, kan resultere i øget risiko for kardiovaskulært (CV) dødsfald, MI eller apopleksi som følge af patientens tilgrundliggende sygdom. Præmatur seponering af behandling skal derfor undgås.

Natrium

Brilique indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Ticagrelor er primært et CYP3A4-substrat og en svag CYP3A4-hæmmer. Ticagrelor er desuden et P-glykoprotein (P-gp) substrat og en svag P-gp-hæmmer og kan øge eksponeringen for P-gp-substrater.

Lægemidlers og andre produkters indvirkning på ticagrelor

CYP3A4-hæmmere

- *Stærke CYP3A4-hæmmere* - Samtidig administration af ketoconazol og ticagrelor øgede ticagrelors C_{\max} og AUC svarende til hhv. 2,4 gange og 7,3 gange. C_{\max} og AUC for den aktive metabolit blev reduceret med hhv. 89 % og 56 %. Andre stærke hæmmere af CYP3A4 (clarithromycin, nefazodon, ritonavir og atazanavir) kan forventes at have en lignende virkning, og derfor er samtidig brug af stærke CYP3A4-hæmmere og ticagrelor kontraindiceret (se pkt. 4.3).
- *Moderate CYP3A4-hæmmere* - Samtidig administration af diltiazem og ticagrelor øgede ticagrelors C_{\max} med 69 % og AUC 2,7 gange og reducerede den aktive metabolits C_{\max} med 38 %. AUC var uændret. Ticagrelor havde ingen indvirkning på diltiazem-plasmaniveauerne. Andre moderate CYP3A4-hæmmere (f.eks. amprenavir, aprepitant, erythromycin og fluconazol) forventes at have en lignende virkning og kan også administreres samtidig med ticagrelor.
- Der blev observeret en 2-fold stigning i ticagreloreksponeringen efter daglig indtagelse af større mængder grapefrugtjuice (3 x 200 ml). Øget eksponering af denne størrelse forventes ikke at være klinisk relevant for størstedelen af patienterne.

CYP3A4-induktorer

Samtidig administration af rifampicin og ticagrelor reducerede ticagrelors C_{\max} og AUC med hhv. 73 % og 86 %. C_{\max} for den aktive metabolit var uændret, og AUC blev reduceret med 46 %. Andre CYP3A-induktorer (f.eks. phenytoin, carbamazepin og phenobarbital) forventes også at reducere eksponeringen for ticagrelor. Samtidig administration af ticagrelor og potente CYP3A-induktorer kan nedsætte eksponeringen for ticagrelor og dets virkning og derfor frarådes samtidig brug af CYP3A-induktorer og ticagrelor.

Ciclosporin (P-gp- og CYP3A-hæmmer)

Samtidig administration af ciclosporin (600 mg) og ticagrelor øgede ticagrelors C_{\max} og AUC svarende til hhv. 2,3 gange og 2,8 gange. AUC for den aktive metabolit blev øget med 32 % og C_{\max} blev reduceret med 15 % ved tilstedeværelse af ciclosporin.

Der foreligger ingen data om samtidig anvendelse af ticagrelor og andre aktive stoffer, der også er potente P-gp-hæmmere og moderate CYP3A4-hæmmere (f.eks. verapamil og quinidin), der kan øge eksponeringen for ticagrelor. Hvis samtidig behandling ikke kan undgås, tilrådes forsigtighed.

Andre

Kliniske farmakologiske interaktionsstudier viste, at samtidig administration af ticagrelor og heparin, enoxaparin og ASA eller desmopressin ikke havde nogen indvirkning på ticagrelors eller den aktive metabolits farmakokinetik eller på ADP-induceret trombocyttaggregation sammenlignet med ticagrelor alene. Hvis det er klinisk indiceret, tilrådes forsigtighed ved anvendelse af lægemidler, der ændrer hæmostasen, i kombination med ticagrelor.

Der er observeret en forsinket og reduceret eksponering for orale P2Y₁₂-inhibitorer, herunder ticagrelor og dets aktive metabolit, hos patienter med AKS, som blev behandlet med morfin (35 % reduktion i ticagreloreksponering). Denne interaktion kan være forbundet med nedsat gastrointestinal motilitet og gælder for andre opioider. Den kliniske relevans er ukendt, men data indikerer potentiale for nedsat virkning af ticagrelor hos patienter, der får ticagrelor og morfin samtidig. Hos patienter med AKS, hvor morfin ikke kan seponeres og hvor hurtig P2Y₁₂-inhibering anses for afgørende, kan det overvejes at anvende en parenteral P2Y₁₂-inhibitor.

Indvirkning af ticagrelor på andre lægemidler

Lægemidler der metaboliseres af CYP3A4

- *Simvastatin* - Samtidig administration af ticagrelor og simvastatin øgede simvastatins C_{\max} med 81 % og AUC med 56 % og øgede simvastatinsyres C_{\max} med 64 % og AUC med 52 % med nogle enkeltstående forøgelser svarende til det dobbelte og tredobbelte. Samtidig administration af ticagrelor og simvastatindoser på mere end 40 mg dagligt kan forårsage simvastatinbivirkninger og skal vejes op mod potentielle fordele. Simvastatin havde ingen indvirkning på ticagrelor-plasmaniveauerne. Ticagrelor kan have en lignende indvirkning på lovastatin. Ticagrelor bør ikke anvendes samtidig med doser af simvastatin eller lovastatin over 40 mg.
- *Atorvastatin* - Samtidig administration af atorvastatin og ticagrelor øgede atorvastatinsyrens C_{\max} med 23 % og AUC med 36 %. Der blev observeret lignende forøgelser af AUC og C_{\max} for alle atorvastatinsyremetabolitter. Disse forøgelser betragtes ikke som klinisk signifikante.
- En sammenlignelig virkning på andre statiner, der metaboliseres af CYP3A4, kan ikke udelukkes. Patienter i PLATO, der fik ticagrelor, anvendte forskellige statiner, uden at dette blev sat i forbindelse med sikkerhedsproblemer ved statin hos de 93 % i PLATO-kohorten, der tog disse lægemidler.

Ticagrelor er en mild CYP3A4-hæmmer. Ticagrelor bør ikke administreres samtidig med CYP3A4-substrater med snævert terapeutisk indeks (f.eks. cisaprid eller sekalealkaloider), da ticagrelor kan øge eksponeringen for disse lægemidler.

P-gp-substrater (herunder digoxin, ciclosporin)

Samtidig administration af ticagrelor øgede digoxins C_{\max} med 75 % og AUC med 28 %. De laveste gennemsnitlige digoxin-niveauer blev øget med omkring 30 % ved samtidig administration af ticagrelor med nogle enkeltstående maksimum-stigninger til det dobbelte. Der var ingen indvirkning på C_{\max} og AUC for ticagrelor og dets aktive metabolit under forekomst af digoxin. Relevant klinisk og/eller laboratoriemæssig monitorering anbefales derfor, når der gives P-gp-afhængige lægemidler med et snævert terapeutisk indeks såsom digoxin samtidig med ticagrelor.

Ticagrelor havde ingen indvirkning på ciclosporins blodkoncentration. Ticagrelors virkning på andre P-gp-substrater er ikke blevet undersøgt.

Lægemidler der metaboliseres af CYP2C9

Samtidig administration af ticagrelor og tolbutamid resulterede ikke i en ændring af plasmaniveauerne for de to lægemidler, hvilket indikerer at ticagrelor ikke er en CYP2C9-hæmmer og med stor sandsynlighed ikke vil ændre den CYP2C9-medierede metabolisme af lægemidler som warfarin og tolbutamid.

Rosuvastatin

Ticagrelor kan påvirke den renale udskillelse af rosuvastatin og øge risikoen for akkumulering af rosuvastatin. Selvom den nøjagtige mekanisme ikke er kendt, førte samtidig brug af ticagrelor og rosuvastatin i nogle tilfælde til nedsat nyrefunktion, øget niveau af kreatinfosfokinase og rabdomyolyse.

P-piller

Samtidig administration af ticagrelor og levonorgestrel og ethinylestradiol øgede ethinylestradiols eksponering med ca. 20 %, men ændrede ikke farmakokinetikken for levonorgestrel. Der forventes ingen klinisk relevant indvirkning på p-pillers virkning, når levonorgestrel og ethinylestradiol administreres samtidig med Brilique.

Lægemidler, der er kendt for at inducere bradykardi

På grund af observationer af hovedsagelig asymptomatiske ventrikulære pauser og bradykardi bør der udvises forsigtighed i forbindelse med samtidig administration af ticagrelor og lægemidler, der vides at inducere bradykardi (se pkt. 4.4). Der var imidlertid ingen evidens af klinisk signifikante bivirkninger i PLATO-studiet efter samtidig administration af ét eller flere lægemidler, kendt for at inducere bradykardi (f.eks. 96 % betablokkere, 33 % calciumantagonister diltiazem og verapamil og 4 % digoxin).

Anden samtidig behandling

I kliniske studier blev ticagrelor ofte administreret sammen med ASA, syrepumpehæmmere, statiner, betablokkere, angiotensinkonverterende enzymhæmmere (ACE-hæmmere) og angiotensin II-receptorantagonister efter behov for samtidige sygdomme gennem længere tid og ligeledes sammen med heparin, lavmolekylært heparin og intravenøse GpIIb/IIIa-hæmmere i kortere tid (se pkt. 5.1). Der er ikke observeret evidens for klinisk signifikante uønskede interaktioner med disse lægemidler.

Samtidig administration af ticagrelor og heparin, enoxaparin eller desmopressin påvirkede ikke P-aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT), aktiveret koagulationstid eller faktor Xa-analyser. På grund af potentiel farmakodynamiske interaktioner tilrådes dog forsigtighed under samtidig administration af ticagrelor og lægemidler, der vides at ændre hæmostasen.

På grund af rapporter om kutane blødningsabnormiteter i forbindelse med SSRI (f.eks. paroxetin, sertralin og citalopram) rådes til forsigtighed ved samtidig administration af SSRI og ticagrelor, da dette kan øge risikoen for blødning.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med ticagrelor for at undgå graviditet.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af ticagrelor til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Ticagrelor bør ikke anvendes under graviditeten.

Amning

De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at ticagrelor og dets aktive metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer). En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med ticagrelor seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Ticagrelor havde ingen indvirkning på fertiliteten hos han- og hundyr i dyreforsøg (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ticagrelor påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Tilfælde af svimmelhed og forvirring er indberettet under behandling med ticagrelor. Patienter, der oplever disse symptomer, skal derfor være forsigtige, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Ticagrelors sikkerhedsprofil er blevet vurderet i to store fase 3-effektundersøgelser (PLATO og PEGASUS), der omfatter mere end 39.000 patienter (se pkt. 5.1).

I PLATO var der en højere forekomst af seponering hos patienter, der fik ticagrelor, på grund af bivirkninger end for clopidogrel (7,4 % *versus* 5,4 %). I PEGASUS var der en højere forekomst af seponering hos patienter, der fik ticagrelor, på grund af bivirkninger i sammenligning med ASA-behandling alene (16,1 % for ticagrelor 60 mg med ASA *versus* 8,5 % for ASA-behandling alene). De mest almindeligt indberettede bivirkninger hos patienter, der blev behandlet med ticagrelor, var blødning og dyspnø (se pkt. 4.4).

Bivirkninger i tabelform

Følgende bivirkninger er identificeret i studier med ticagrelor eller indberettet efter markedsføringen af ticagrelor (tabel 1).

Bivirkningerne er anført efter MedDRA-systemorganklasse (SOC). Inden for hver SOC er bivirkningerne opstillet efter frekvenskategori. Hyppigheden er opdelt i følgende kategorier: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1. Bivirkninger, efter hyppighed og systemorganklasse (SOC)

SOC	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
<i>Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)</i>			Tumorblødninger ^a	
<i>Blod og lymfesystem</i>	Blødning i forbindelse med blodsygdomme ^b			Trombotisk trombocytopenisk purpura ^c
<i>Immunsystemet</i>			Overfølsomhed inklusive angioødem ^c	
<i>Metabolisme og ernæring</i>	Hyperurikæmi ^d	Podagra/Urinsyre gigt		
<i>Psykiske forstyrrelser</i>			Konfusion	

SOC	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
<i>Nervesystemet</i>		Svimmelhed, synkope, hovedpine	Intrakraniel blødning ^m	
<i>Øjne</i>			Øjenblødning ^e	
<i>Øre og labyrint</i>		Vertigo	Øreblødning	
<i>Hjerte</i>				Bradyarytmi, AV-blok ^c
<i>Vaskulære sygdomme</i>		Hypotension		
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>	Dyspnø	Hæmoptyse ^f		
<i>Mave-tarm-kanalen</i>		Gastrointestinal blødning ^g , diarré, kvalme, dyspepsi, obstipation	Retroperitoneal blødning	
<i>Hud og subkutane væv</i>		Subkutan eller dermal blødning ^h , udslæt, pruritus		
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>			Muskelblødninger ⁱ	
<i>Nyrer og urinveje</i>		Blødning fra urinvejene ^j		
<i>Det reproduktive system og mammae</i>			Blødninger i det reproduktive system ^k	
<i>Undersøgelser</i>		Forhøjet serum-kreatinin ^d		
<i>Traumer, forgiftninger og behandlings-komplikationer</i>		Blødning post procedure, Traumatiske blødninger ^l		

^a f.eks. blødning fra blærecancer, mavecancer, tarmcancer

^b f.eks. øget risiko for blå mærker, spontane hæmatomer, hæmoragisk diatese

^c Identifieret efter markedsføring

^d Frekvenser fra laboratorieobservationer (Urinsyretestigninger til >øvre normalgrænse fra *baseline* under eller inden for referenceområde. Kreatininstigninger på >50 % fra *baseline*.) og ikke summarisk frekvens af bivirkningsindberetning.

^e f.eks. konjunktival, retinal, intraokulær blødning

^f f.eks. epistaksis, hæmoptyse

^g f.eks. gingival blødning, rektal blødning, blødende gastrisk ulcus

^h f.eks. ekkymose, blødning i huden, petekkier

ⁱ f.eks. hæmartrose, muskelblødning

^j f.eks. hæmaturi, hæmoragisk cystitis

^k f.eks. vaginal blødning, hæmatospermi, postmenopausal blødning

^l f.eks. kontusion, traumatisk hæmatom, traumatisk blødning

^m dvs. spontan, procedurerelateret eller traumatisk intrakraniell blødning

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Blødning

Blødningsfund i PLATO

Det samlede resultat for blødningshyppigheder i PLATO-studiet er vist i tabel 2.

Tabel 2 – Analyse af samlede blødningshændelser, Kaplan-Meier-estimer efter 12 måneder (PLATO)

	Ticagrelor 90 mg to gange dagligt N=9235	Clopidogrel N=9186	p-værdi*
PLATO Total Major	11,6	11,2	0,4336
PLATO Major Fatal/Life-Threatening	5,8	5,8	0,6988
Non-CABG PLATO Major	4,5	3,8	0,0264
Non-Procedural PLATO Major	3,1	2,3	0,0058
PLATO Total Major + Minor	16,1	14,6	0,0084
Non-Procedural PLATO Major + Minor	5,9	4,3	<0,0001
TIMI-defined Major	7,9	7,7	0,5669
TIMI-defined Major + Minor	11,4	10,9	0,3272

Definition af blødningskategorier:

Major Fatal/Life-threatening Bleed: Klinisk åbenbar med en reduktion på >50 g/l af hæmoglobin eller ≥ 4 infunderede erytrocytenheder; eller fatal; eller intrakranielt; eller intraperikardiel med hjertetamponade; eller med hypovolæmisk shock eller svær hypotension, der kræver pressorstoffer eller operation.

Major Other: Klinisk åbenbar med en reduktion på 30-50 g/l af hæmoglobin eller 2-3 infunderede erytrocytenheder eller svært invaliderende.

Minor Bleed: Kræver medicinsk intervention for at stoppe eller behandle blødningen.

TIMI Major Bleed: Klinisk åbenbar med en reduktion på >50 g/l af hæmoglobin eller intrakranielt blødning.

TIMI Minor Bleed: Klinisk åbenbar med en reduktion på 30-50 g/l af hæmoglobin.

*p-værdi beregnet fra Cox proportional hazards-model med behandlingsgruppe som den eneste forklarende variabel.

Ticagrelor og clopidogrel adskilte sig ikke med hensyn til hyppighed af PLATO *Major Fatal/Life-threatening bleeding*, PLATO *total Major bleeding*, TIMI *Major bleeding* eller TIMI *Minor bleeding* (Tabel 2). Der forekom dog flere kombinerede *Major + Minor bleedings* iht. PLATO med ticagrelor sammenlignet med clopidogrel. Der var få patienter i PLATO, der havde letale blødninger: 20 (0,2 %) for ticagrelor og 23 (0,3 %) for clopidogrel (se pkt. 4.4).

Hverken alder, køn, vægt, etnicitet, geografisk region, samtidige sygdomme, samtidig behandling eller anamnese, herunder tidligere apopleksi og transitorisk iskæmisk attack, kunne forudsige de samlede eller *non-procedurale* PLATO *Major bleeding*. Der kunne derfor ikke identificeres en særlig risikogruppe for nogen kategorier af blødninger.

Koronar bypass-relateret (CABG) blødning:

42 % af de 1584 patienter (12 % af kohorten) i PLATO, der fik foretaget koronar bypassoperation (CABG), fik en PLATO *Major Fatal/Life-threatening bleeding* uden forskel behandlingsgrupperne imellem. Der forekom letal koronar bypass-blødning hos 6 patienter i hver behandlingsgruppe (se pkt. 4.4).

Ikke koronar-bypass (non-CABG)-relateret blødning og ikke-procedurerelateret blødning:

Der var ingen forskel ticagrelor og clopidogrel imellem mht. non-CABG PLATO-defineret *Major Fatal/Life-threatening bleeding*, mens PLATO-definerede *Total Major*, *TIMI Major* og *TIMI Major + Minor bleeding* var mere almindelige med ticagrelor. Ligeledes forekom der, når alle procedurerelaterede blødninger blev fjernet, flere blødninger med ticagrelor end med clopidogrel (tabel 2). Behandlingsophør som følge af ikke-procedurerelateret blødning var mere almindelig for ticagrelor (2,9 %) end for clopidogrel (1,2 %; $p < 0,001$).

Intrakranielt blødning:

Der var flere intrakranielle ikke-procedurerelaterede blødninger med ticagrelor (n=27 blødninger hos 26 patienter, 0,3 %) end med clopidogrel (n=14 blødninger, 0,2 %), hvoraf 11 blødninger med ticagrelor og 1 med clopidogrel var letale. Der var ingen forskel i det samlede antal letale blødninger.

Blødningsfund i PEGASUS

Det samlede resultat af blødningshændelser i PEGASUS-studiet er vist i tabel 3.

Tabel 3 – Analyse af samlede blødningshændelser, Kaplan-Meier-estimer efter 36 måneder (PEGASUS)

	Ticagrelor 60 mg to gange dagligt + ASA N=6958		ASA alene N=6996	
Sikkerhedsendepunkter	KM%	Hazard Ratio (95% KI)	KM%	p-værdi
TIMI-definerede blødningskategorier				
TIMI Major	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	<0,0001
Fatal	0,3	1,00 (0,44, 2,27)	0,3	1,0000
ICH	0,6	1,33 (0,77, 2,31)	0,5	0,3130
Anden TIMI Major	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	<0,0001
TIMI Major eller Minor	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	<0,0001
TIMI Major eller Minor eller kræver lægehjælp	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	<0,0001
PLATO-definerede blødningskategorier				
PLATO Major	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	<0,0001
Fatal/Life-threatening	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	<0,0001
Other PLATO Major	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	<0,0001
PLATO Major or Minor	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	<0,0001

Bleeding category definitions:

TIMI Major: Fatal blødning ELLER en intrakraniell blødning ELLER klinisk åbenlys tegn på blødning forbundet med fald i hæmoglobin (Hgb) på ≥ 50 g/l, eller når Hgb ikke er tilgængelig, et fald i hæmatokrit (Hct) på 15 %.

Fatal: En blødningshændelse, der fører direkte til dødsfald inden for 7 dage.

ICH: Intrakraniell blødning.

Anden TIMI Major: Ikke-fatal ikke- ICH TIMI Major bleeding.

TIMI Minor: Klinisk åbenlys med 30-50 g/l fald i hæmoglobin.

TIMI, der kræver lægehjælp: Kræver intervention, ELLER medfører hospitalsindlæggelse, ELLER foranlediger vurdering.

PLATO Major Fatal/life-threatening: Fatal blødning, ELLER en intrakraniell blødning, ELLER intraperikardiel med hjertetamponade, ELLER med hypovolæmisk shock eller svær hypotension, der kræver pressorstoffer/inotroper eller operation ELLER klinisk åbenlys med >50 g/l fald i hæmoglobin eller ≥ 4 infunderede erytrocytenheder.

PLATO Major Other: Signifikant invaliderende, ELLER klinisk åbenlys med 30-50 g/l fald i hæmoglobin, ELLER 2-3 infunderede erytrocytenheder.

PLATO Minor: Kræver medicinsk intervention for at stoppe eller behandle blødninger.

I PEGASUS var *TIMI Major bleeding* for ticagrelor 60 mg to gange dagligt højere end for ASA alene. Der blev ikke set nogen øget blødningsrisiko for letal blødning og kun en mindre stigning blev observeret i intrakranielle blødninger i sammenligning med ASA-behandling alene. Der var få letale blødningshændelser i studiet, 11 (0,3 %) for ticagrelor 60 mg og 12 (0,3 %) for ASA-behandling alene. Den observerede øgede risiko for *TIMI Major bleeding* med ticagrelor 60 mg skyldtes primært en højere frekvens af andre *TIMI Major bleedings* på grund af hændelser i den gastrointestinale SOC.

Øgede blødningsmønstre svarende til *TIMI Major* blev set for blødningskategorierne *TIMI Major* eller *Minor* og *PLATO Major* og *PLATO Major* eller *Minor* (se tabel 3). Afbrydelse af behandlingen på grund af blødning var mest almindeligt med ticagrelor 60 mg i forhold til ASA-behandling alene (henholdsvis 6,2 % og 1,5 %). Størstedelen af disse blødninger var mindre alvorlige (klassificeret som *TIMI*, der kræver lægehjælp), f.eks. epistaksis, blå mærker og hæmatomer.

Blødningsprofilen for ticagrelor 60 mg var konsistent over flere prædefinerede undergrupper (f.eks. efter alder, køn, vægt, etnicitet, geografisk region, samtidige sygdomme, samtidig behandling og anamnese) for *TIMI Major*, *TIMI Major* eller *Minor* og *PLATO Major* blødningshændelser.

Intrakraniel blødning:

Spontane intrakranielle blødninger blev rapporteret i samme størrelsesorden for ticagrelor 60 mg og for ASA-behandling alene (n=13, 0,2 % i begge behandlingsgrupper). Traumatiske og procedurerelaterede intrakranielle blødninger viste en mindre stigning ved behandling med ticagrelor 60 mg, (n=15, 0,2 %) sammenlignet med ASA-behandling alene (n=10, 0,1 %). Der var 6 letale intrakranielle blødninger med ticagrelor 60 mg og 5 letale intrakranielle blødninger med ASA-behandling alene. Forekomsten af intrakraniel blødning var lav i begge behandlingsgrupper på trods af den signifikante comorbiditet og CV-risikofaktorer i studiepopulationen.

Dyspnø

Der er blevet rapporteret om dyspnø, en fornemmelse af kortåndethed, hos patienter, som blev behandlet med ticagrelor. Der blev i *PLATO* rapporteret bivirkninger med dyspnø (dyspnø, dyspnø under hvile, dyspnø ved anstrengelse, paroxysmal natlig dyspnø og natlig dyspnø) sammenlagt hos 13,8 % af de patienter, der blev behandlet med ticagrelor, og hos 7,8 % af de patienter, der blev behandlet med clopidogrel. Hos 2,2 % af de patienter, der tog ticagrelor og hos 0,6 %, der tog clopidogrel anså investigatorerne dyspnøen for at være kausalt forbundet til behandlingen i *PLATO*-studiet, og få tilfælde var alvorlige (0,14 % ticagrelor; 0,02 % clopidogrel), (se pkt. 4.4). De hyppigst rapporterede symptomer af dyspnø var milde til moderate i styrke og de fleste blev rapporteret som enkelte episoder tidligt efter behandlingsstart.

I sammenligning med clopidogrel kan patienter med astma/KOL, som behandles med ticagrelor, have en øget risiko for at få ikke-alvorlig dyspnø (3,29 % ticagrelor *versus* 0,53 % clopidogrel) og alvorlig dyspnø (0,38 % ticagrelor *versus* 0,00 % clopidogrel). I absolutte termer var risikoen højere end i den samlede *PLATO*-population. Ticagrelor bør anvendes med forsigtighed til patienter med astma og/eller KOL i anamnesen (se pkt. 4.4).

Omkring 30 % af episoderne gik over af sig selv inden for 7 dage. *PLATO* omfattede patienter med *baseline* kongestivt hjertesvigt, KOL eller astma; det var mere sandsynligt, at disse patienter, og de ældre, indberettede dyspnø. Ved ticagrelor afbrød 0,9 % af patienterne studielægmidlet på grund af dyspnø sammenlignet med 0,1 %, der fik clopidogrel. Den højere frekvens af dyspnø med ticagrelor er ikke forbundet med ny eller forværret hjerte- eller lungesygdom (se pkt. 4.4). Ticagrelor påvirker ikke tests af lungefunktionen.

I *PEGASUS* blev der rapporteret dyspnø hos 14,2 % af de patienter, der tog ticagrelor 60 mg to gange dagligt og hos 5,5 % af de patienter, der kun tog ASA. Ligesom i *PLATO* var de fleste indberettede tilfælde af dyspnø lette til moderate i styrke (se pkt. 4.4). De patienter, som rapporterede dyspnø havde en tendens til at være ældre og med en hyppigere frekvens af dyspnø, CHF, KOL eller astma ved *baseline*.

Undersøgelser

Forhøjet urinsyre: I *PLATO* steg serum-urinsyre til mere end den øvre normalgrænse hos 22 % af de patienter, der fik ticagrelor, sammenlignet med 13 % af de patienter, der fik clopidogrel. De tilsvarende tal for *PEGASUS* var 9,1 %, 8,8 % og 5,5 % for henholdsvis ticagrelor 90 mg, 60 mg og placebo. Den gennemsnitlige urinsyre steg ca. 15 % på ticagrelor sammenlignet med ca. 7,5 % på clopidogrel, og faldt efter behandlingen blev stoppet til ca. 7 % på ticagrelor, mens der ikke blev set noget fald for clopidogrel. I *PEGASUS* blev der observeret en reversibel stigning i de gennemsnitlige urinsyreniveauer i serum på 6,3 % og 5,6 % for henholdsvis ticagrelor 90 mg og 60 mg, sammenlignet

med et 1,5 % fald i placebogruppen. I PLATO var hyppigheden af podagra 0,2 % for ticagrelor vs 0,1 % for clopidogrel. De tilsvarende tal for urinsyreigt/podagra i PEGASUS var 1,6 %, 1,5 % og 1,1 % for henholdsvis ticagrelor 90 mg, 60 mg og placebo.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Ticagrelor er veltolereret i enkeltdoser på op til 900 mg. Gastrointestinal toksicitet var dosis-begrænsende i et studie, der undersøgte en enkelt stigende dosis. Andre klinisk betydningsfulde bivirkninger, der kan forekomme ved overdosering, inkluderer dyspnø og ventrikulære pauser (se pkt. 4.8).

I tilfælde af en overdosis kan ovennævnte potentielle bivirkninger opstå, og EKG-monitorering bør overvejes.

Der er i øjeblikket ingen kendt antidot til at reversere virkningerne af ticagrelor, og ticagrelor er ikke dialyserbart (se pkt. 5.2). Behandling af overdosering skal følge lokal medicinsk standardpraksis. Den forventede virkning af for høj dosering med ticagrelor er, at den blødningsrisiko, der er forbundet med trombocythæmning, vil vare længere. Det er ikke sandsynligt, at trombocytinfusion vil have klinisk gavn hos patienter med blødninger (se pkt. 4.4). Der skal i tilfælde af blødning tages andre relevante understøttende forholdsregler.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Trombocytfunctions hæmmende midler ekskl. heparin, ATC-kode: B01AC24

Virkningsmekanisme

Brilique indeholder ticagrelor, som tilhører den kemiske gruppe CPTP (cyklopentyltriazolpyrimidiner), som er en oral direkte virkende, selektiv og reversibelt bindende P2Y₁₂-receptorantagonist, der hindrer ADP-medieret P2Y₁₂-afhængig trombocytaktivering og -aggregation. Ticagrelor hindrer ikke ADP-binding, men når det er bundet til P2Y₁₂-receptoren, forhindrer det ADP-induceret signaltransduktion. Eftersom trombocytter deltager i initieringen og/eller udviklingen af trombotiske komplikationer ved aterosklerotisk sygdom, er hæmning af trombocytfunktionen vist at reducere risikoen for CV-hændelser såsom død, MI og apopleksi.

Ticagrelor øger tillige de lokale endogene adenosinniveauer ved at hæmme den equilibrative nukleosidtransportør -1 (ENT-1).

Det er påvist, at ticagrelor forstærker følgende adenosininducerede virkninger hos raske forsøgspersoner og hos patienter med akut koronart syndrom: vasodilatation (målt som stigning i den koronare blodgennemstrømning hos raske forsøgspersoner og patienter med akut koronart syndrom; hovedpine), hæmning af trombocytfunktion (i humant fuldblod *in vitro*) og dyspnø. En forbindelse mellem de observerede adenosin-stigninger og de kliniske resultater (f.eks. morbiditet-mortalitet) er dog ikke blevet fuldstændigt klarlagt.

Farmakodynamisk virkning

Start på virkning

Hos patienter med stabil koronararteriesygdom (CAD) i ASA-behandling udviste ticagrelor en hurtigt indsættende farmakologisk virkning, hvilket blev påvist ud fra en gennemsnitlig IPA (inhibition of

platelet aggregation) for ticagrelor på omkring 41 % en halv time efter en 180 mg mætningsdosis, en maksimal IPA på 89 % 2 til 4 timer efter dosering; denne blev fastholdt i 2-8 timer. 90 % af patienterne havde en endelig påvirkning af IPA på >70 % 2 timer efter dosering.

Ophør af virkning

Hvis der er planlagt en koronar bypass-operation, vil der være en øget blødningsrisiko med ticagrelor sammenlignet med clopidogrel, når behandlingen afbrydes mindre end 96 timer inden proceduren.

Data vedr. skift

Et skift fra clopidogrel 75 mg til ticagrelor 90 mg to gange dagligt resulterer i en absolut IPA-stigning på 26,4 %, og et skift fra ticagrelor til clopidogrel resulterer i en absolut IPA-reduktion på 24,5 %. Patienter kan skiftes fra clopidogrel til ticagrelor, uden at hæmningen af trombocytfunktionen afbrydes (se pkt. 4.2).

Klinisk virkning og sikkerhed

Den kliniske evidens for virkning og sikkerhed ved ticagrelor stammer fra to fase 3-studier:

- PLATO [PLAtelet Inhibition and Patient Outcomes]-studiet, en sammenligning mellem ticagrelor og clopidogrel, begge givet i kombination med ASA og anden standardbehandling.
- PEGASUS TIMI-54 [Prevention with Ticagrelor of Secondary Thrombotic Events in High-Risk Acute Coronary Syndrome Patients]-studiet, en sammenligning mellem ticagrelor kombineret med ASA og ASA-behandling alene.

PLATO-studiet (akut koronart syndrom)

PLATO-studiet omfattede 18.624 patienter, som henvendte sig inden for 24 timer efter debut af symptomer på ustabil angina (UA), non-ST-elevationsmyokardieinfarkt (NSTEMI) eller ST-elevationsmyokardieinfarkt (STEMI), og som indledningsvist blev behandlet med medicin eller fik en perkutan koronar intervention (PCI) eller en CABG.

Klinisk virkning

Baseret på dagligt brug af ASA viste ticagrelor 90 mg to gange dagligt sig at være bedre end clopidogrel 75 mg dagligt til at forebygge det sammensatte endepunkt for CV-dødsfald, MI eller apopleksi, hvor forskellen var forårsaget af CV-dødsfald og MI. Patienterne fik en mætningsdosis på 300 mg clopidogrel (evt. 600 mg, hvis de skulle have PCI) eller 180 mg ticagrelor.

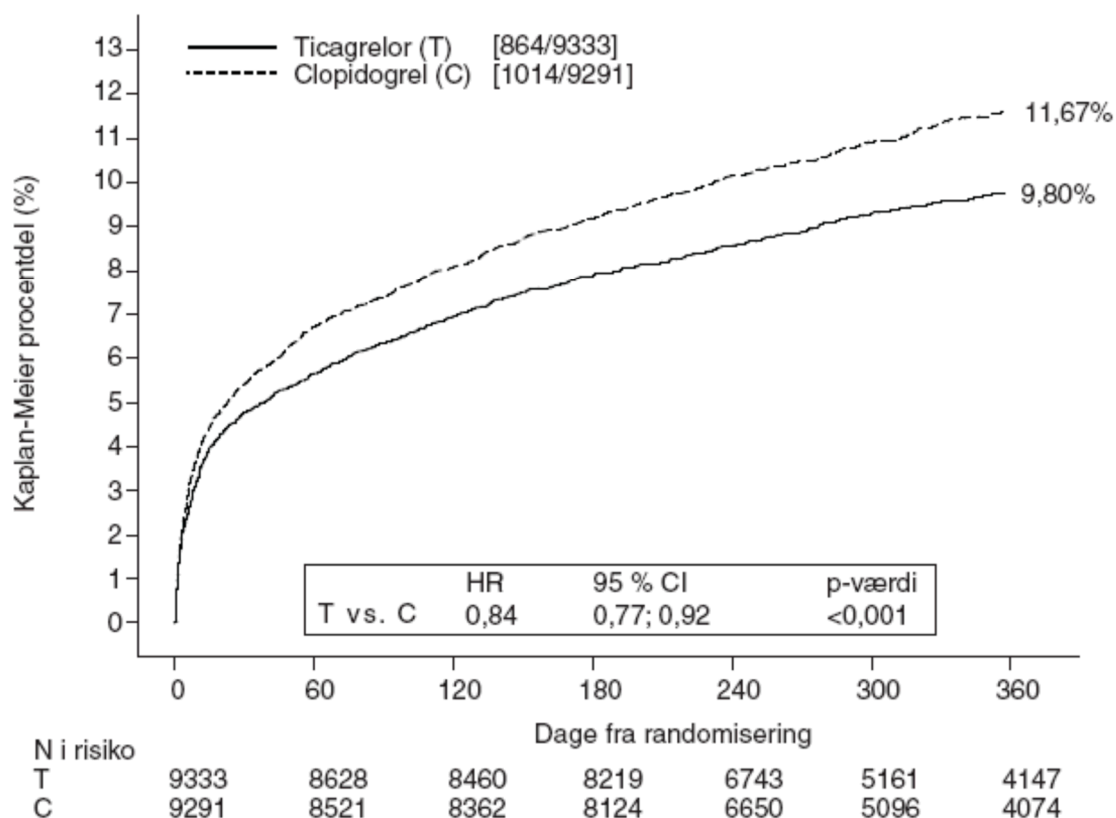
Resultatet viste sig tidligt (absolut risikoreduktion [ARR] på 0,6 % og relativ risikoreduktion [RRR] på 12 % efter 30 dage) med en konstant behandlingseffekt gennem hele den 12 måneders periode, hvilket gav en ARR på 1,9 % pr. år med en RRR på 16 %. Dette indikerer, at det er hensigtsmæssigt at behandle patienter med ticagrelor 90 mg to gange dagligt i 12 måneder (se pkt. 4.2). Ved at behandle 54 AKS-patienter med ticagrelor i stedet for clopidogrel forebygges 1 atherotrombotisk hændelse; ved at behandle 91 patienter forebygges 1 kardiovaskulært dødsfald (se figur 1 og tabel 4).

Effekten af behandling med ticagrelor i forhold til clopidogrel synes at være konsistent på tværs af mange undergrupper, herunder vægt; køn; anamnese med diabetes mellitus, transitorisk iskæmisk attack eller non-hæmoragisk apopleksi eller revaskularisering; samtidige behandlinger herunder hepariner, GpIIb/IIIa-hæmmere og syrepumpehæmmere (se pkt. 4.5); den endelige indeks-hændelsesdiagnose (STEMI, NSTEMI eller UA); og behandlingsmetode bestemt ved randomisering (invasiv eller medicinsk).

Der sås en svagt signifikant behandlingsinteraktion i forhold til region, hvorved hazard ratio (HR) for det primære endepunkt falder ud til fordel for ticagrelor i resten af verden men ikke i Nordamerika, hvor udfaldet er til fordel for clopidogrel i Nordamerika, som udgjorde ca. 10 % af den samlede undersøgte population (interaktion-p-værdi = 0,045). Eksplorative analyser tyder på en mulig forbindelse med ASA-dosis, således at der blev observeret reduceret effekt af ticagrelor med øgede ASA-doser. Kroniske daglige ASA-doser i kombination med ticagrelor bør være 75-150 mg (se pkt. 4.2 og 4.4).

Figur 1 viser den estimerede risiko for den første forekomst af en hændelse ved det sammensatte effekt-endepunkt.

Figur 1 – Analyse af det primære kliniske sammensatte endepunkt for CV-dødsfald, MI og apopleksi (PLATO)



Ticagrelor reducerede forekomsten af det primære sammensatte endepunkt sammenlignet med clopidogrel i både UA/NSTEMI- og STEMI-populationen (tabel 4). Således kan Brilique 90 mg to gange dagligt anvendes sammen med en lav dosis ASA til patienter med AKS (ustabil angina, non-ST-elevationsmyokardieinfarkt [NSTEMI] eller ST-elevationsmyokardieinfarkt [STEMI]). Dette inkluderer patienter, som er blevet medicinsk behandlet, og patienter, som har fået en perkutan koronar intervention (PCI) eller en koronar bypassoperation (CABG).

Tabel 4. Analyse af primære og sekundære endepunkter (PLATO)

	Ticagrelor 90 mg to gange dagligt (% patienter med hændelse) N=9333	Clopidogrel 75 mg én gang dagligt (% patienter med hændelse) N=9291	ARR^a (%/år)	RRR^a (95 % CI)	P-værdi
CV-dødsfald/MI (tavst MI undtaget) eller apopleksi	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Invasiv behandling planlagt	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Medicinsk behandling planlagt	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^d
CV-dødsfald	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
MI (tavst MI undtaget) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Apopleksi	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Mortalitet uanset årsag, MI (tavst MI undtaget) eller apopleksi	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
CV-dødsfald/MI i alt/apopleksi/SRI/RI/ TIA eller andre ATE ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Mortalitet uanset årsag	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^d
Definitiv stenttrombose	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^d

^a ARR = absolut risikoreduktion; RRR = relativ risikoreduktion = (1-risikorate) x 100 %. En negativ RRR indikerer en stigning i relativ risiko.

^b Tavst MI undtaget.

^c SRI = alvorlig recidiverende iskæmi; RI = recidiverende iskæmi; TIA = transitorisk iskæmisk attack; ATE = arteriel trombotisk hændelse. MI i alt inkluderer tavst MI, -dato for hændelsen er sat til dato for konstatering.

^d Nominel signifikansværdi; alle andre er formelt statistisk signifikante ifølge prædefinerede hierarkiske tests.

Genetisk PLATO-substudie

CYP2C19- og ABCB1-genotypebestemmelse af 10.285 patienter i PLATO muliggjorde en undersøgelse af sammenhæng mellem genotypegrupper og PLATO-resultater. At ticagrelor var bedre end clopidogrel til at reducere alvorlige CV-hændelser blev ikke signifikant påvirket af patienternes CYP2C19- eller ABCB1-genotype. I lighed med det overordnede PLATO-studie, var samlet PLATO Major Bleeding ikke forskellig ticagrelor og clopidogrel imellem, uanset CYP2C19- eller ABCB1-genotypen. Der sås en øgning i non-CABG PLATO Major Bleeding med ticagrelor sammenlignet med clopidogrel hos patienter med en eller flere CYP2C19-alleler med nedsat funktion, men på samme niveau som clopidogrel hos patienter uden alleler med funktionstab.

Kombineret virknings- og sikkerhedsprofil

En kombineret virknings- og sikkerhedsprofil (kardiovaskulære dødsfald, MI, apopleksi eller PLATO-defineret "Total Major" blødning) indikerer, at fordelene ved ticagrelors virkning sammenlignet med clopidogrels ikke udlignes af de alvorlige blødningshændelser (ARR 1,4 %, RRR 8 %, HR 0,92; p=0,0257) gennem 12 måneder efter AKS.

Klinisk sikkerhed

Holter-substudie:

For at undersøge forekomsten af ventrikulære pauser og andre arytmiske episoder under PLATO udførte investigatorene Holter-monitorering i en undergruppe på knap 3000 patienter, hvoraf ca. 2000 havde optagelser i såvel den akutte fase af deres AKS som efter én måned. Den primære variabel af interesse var forekomsten af ventrikulære pauser på ≥ 3 sekunder. Der var flere patienter der havde ventrikulære pauser med ticagrelor (6,0 %) end med clopidogrel (3,5 %) i den akutte fase; og hhv. 2,2 % og 1,6 % efter 1 måned (se pkt. 4.4). Stigningen i ventrikulære pauser i den akutte fase af et AKS var mere udtalt for ticagrelor-patienter med symptomatisk hjerteinsufficiens i anamnesen (9,2 % *versus* 5,4 % af patienter uden anamnestisk hjerteinsufficiens. For clopidogrel-patienter var forholdet 4,0 % af dem med *versus* 3,6 % af dem uden hjerteinsufficiens i anamnesen). Denne ubalance forekom ikke efter en måned: 2,0 % *versus* 2,1 % af ticagrelor patienter henholdsvis med og uden hjerteinsufficiens i anamnesen, og 3,8 % *versus* 1,4 % med clopidogrel. Der var ingen uønskede kliniske konsekvenser forbundet med denne ubalance (herunder anlæggelse af pacemaker) hos denne patientpopulation.

PEGASUS-studiet (myokardieinfarkt i anamnesen)

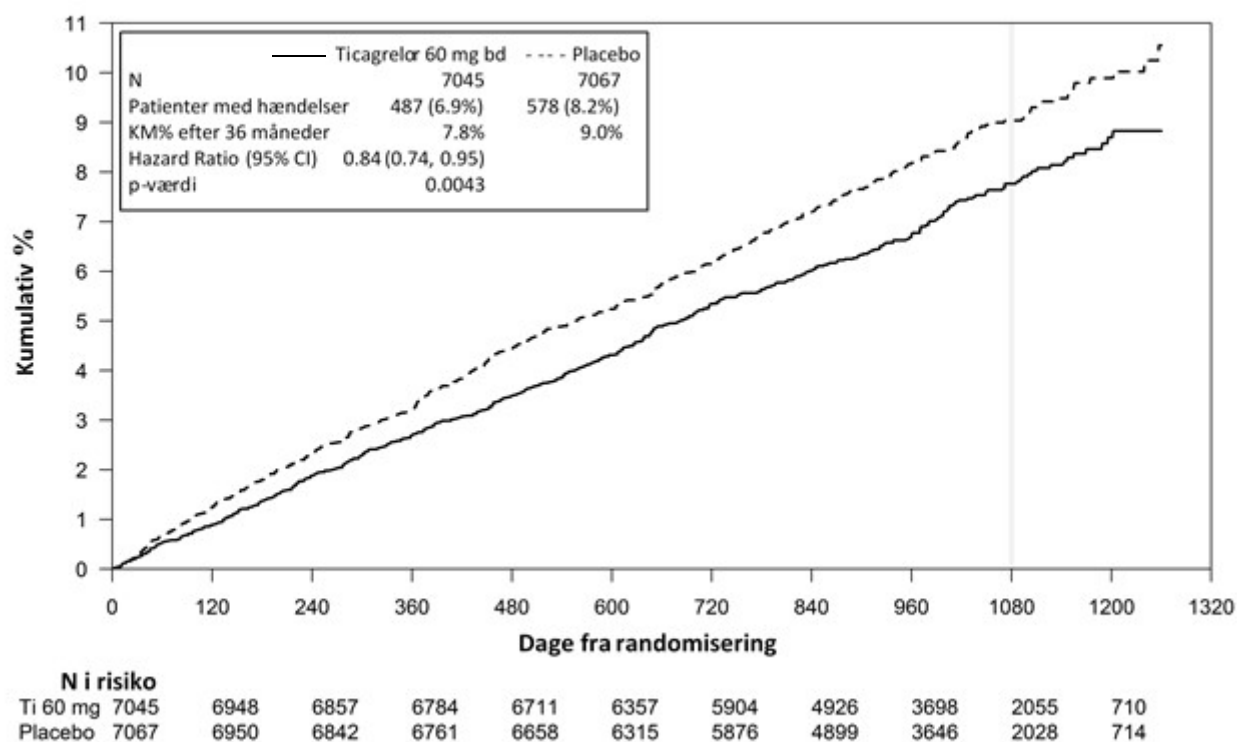
PEGASUS TIMI-54-studiet var et randomiseret, hændelsesdrevet, dobbeltblindet, placebokontrolleret, internationalt multicenterstudie med parallelgrupper med 21.162 deltagende patienter. Studiet skulle vurdere forebyggelse af aterotrombotiske hændelser, hvor ticagrelor blev givet i 2 doser (enten 90 mg to gange dagligt eller 60 mg to gange dagligt) i kombination med en lav dosis ASA (75-150 mg), sammenlignet med ASA-behandling alene til patienter med tidligere MI og yderligere risikofaktorer for aterotrombose.

Patienterne var egnede til at deltage, hvis de var 50 år eller derover, tidligere havde haft MI (1 til 3 år før randomisering) og havde mindst én af følgende risikofaktorer for aterotrombose: alder ≥ 65 år, diabetes mellitus med behov for medicin, et andet tidligere MI, evidens for multikar-CAD eller kronisk nedsat nyrefunktion, der ikke er i slutstadiet.

Patienterne var uegnede, hvis der var planlagt anvendelse af en P2Y₁₂-receptorantagonist, dipyridamol, cilostazol eller behandling med antikoagulantia under studiet; hvis de havde en blødningsforstyrrelse eller tidligere iskæmisk apopleksi eller intrakraniell blødning, en tumor i centralnervesystemet eller en intrakraniell vaskulær abnormitet; hvis de havde haft gastrointestinal blødning inden for de foregående 6 måneder eller gennemgået større operationer inden for de foregående 30 dage.

Klinisk virkning

Figur 2 - Analyse af det primære kliniske sammensatte endepunkt for CV-dødsfald, MI og apopleksi (PEGASUS)



Tabel 5 - Analyse af primære og sekundære endepunkter for virkning (PEGASUS)

	Ticagrelor 60 mg to gange dagligt +ASA N = 7045			ASA alene N = 7067		<i>p</i> -værdi
Karakteristika	Patienter med hændelser	KM %	HR (95% CI)	Patienter med hændelser	KM %	
Primært endepunkt						
Sammensat endepunkt CV-dødsfald/MI/ apopleksi	487 (6,9 %)	7,8 %	0,84 (0,74, 0,95)	578 (8,2 %)	9,0 %	0,0043 (s)
CV-dødsfald	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	0,0676
MI	285 (4,0 %)	4,5 %	0,84 (0,72, 0,98)	338 (4,8 %)	5,2 %	0,0314
Apopleksi	91 (1,3 %)	1,5 %	0,75 (0,57, 0,98)	122 (1,7 %)	1,9 %	0,0337

	Ticagrelor 60 mg to gange dagligt +ASA N = 7045			ASA alene N = 7067		<i>p</i> -værdi
Karakteristika	Patienter med hændelser	KM %	HR (95% CI)	Patienter med hændelser	KM %	
Sekundært endepunkt						
CV-dødsfald	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	-
Dødsfald af alle årsager	289 (4,1 %)	4,7 %	0,89 (0,76, 1,04)	326 (4,6 %)	5,2 %	-

Hazard ratio og p-værdier er beregnet separat for ticagrelor *versus* ASA-behandling alene ud fra Cox proportional hazards-model med behandlingsgruppe som den eneste forklarende variabel.

KM-procentdel beregnet efter 36 måneder.

Bemærk: antallet af første hændelser for komponenterne CV-dødsfald, MI og apopleksi er det faktiske antal af første hændelser for hver komponent og adderer ikke op til antallet af hændelser i det sammensatte endepunkt.

(s) Indikerer statistisk signifikans.

CI = Konfidensinterval; CV = Kardiiovaskulær; HR = Hazard ratio; KM = Kaplan-Meier; MI = Myokardieinfarkt; N = Antal patienter.

Både behandling med ticagrelor 60 mg to gange dagligt og 90 mg to gange dagligt i kombination med ASA havde bedre effekt end ASA alene til forebyggelse af aterotrombotiske hændelser (sammensat endepunkt: CV-dødsfald, MI og apopleksi) med en konsistent behandlingseffekt over hele studieperioden og gav en 16 % RRR og 1,27 % ARR for ticagrelor 60 mg og en 15 % RRR og 1,19 % ARR for ticagrelor 90 mg.

Selvom virkningsprofilerne for 90 mg og 60 mg var ens er der evidens for, at den lavere dosis har en bedre tolerance- og sikkerhedsprofil i forbindelse med risiko for blødning og dyspnø. Derfor anbefales kun Brilique 60 mg to gange dagligt administreret sammen med ASA til forebyggelse af aterotrombotiske hændelser (CV-dødsfald, MI og apopleksi) til patienter med tidligere MI og en høj risiko for at udvikle en aterotrombotisk hændelse.

I forhold til ASA alene reducerede ticagrelor 60 mg to gange dagligt signifikant det primære sammensatte endepunkt for CV-dødsfald, MI og apopleksi. Hver af disse komponenter bidrog til reduktionen i det primære sammensatte endepunkt (CV-dødsfald 17 % RRR, MI 16 % RRR og apopleksi 25 % RRR).

RRR for det sammensatte endepunkt fra 1 til 360 dage (17 % RRR) og fra 361 dage og derover (16 % RRR) var ens. Der er begrænsede data om virkning og sikkerhed for ticagrelor ud over 3 års udvidet behandling.

Der var ingen beviser for fordele (ingen reduktion af det primære sammensatte endepunkt for CV-død, MI og apopleksi, men en stigning i *major bleeding*) når ticagrelor 60 mg to gange dagligt blev givet til klinisk stabile patienter >2 år fra MI eller mere end et år efter seponering af tidligere behandling med en ADP-receptorhæmmer (se også pkt. 4.2).

Klinisk sikkerhed

Ticagrelor 60 mg seponeredes hyppigere på grund af blødning og dyspnø hos patienter på >75 år end hos yngre patienter (interval: 23-31 %) med en forskel *versus* placebo, der var større end 10 % (42 % *versus* 29 %) hos patienter >75 år.

Pædiatrisk population

I et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie med parallelgrupper (HESTIA 3) blev 193 pædiatriske patienter (i alderen 2 til under 18 år) med seglcellesygdom randomiseret til at få enten placebo eller ticagrelor i doser på 15 mg til 45 mg to gange dagligt afhængigt af legemsvægt. Ticagrelor gav en median trombocythæmning på 35 % før dosering og 56 % 2 timer efter dosering ved steady state.

Sammenlignet med placebo var der ingen behandlingsfordel ved ticagrelor i forhold til hyppigheden af vaso-okklusive kriser.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Brilique i alle undergrupper af den pædiatriske population med akut koronart syndrom (AKS) og myokardieinfarkt (MI) i anamnesen (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ticagrelor udviste lineær farmakokinetik og eksponering for ticagrelor, og den aktive metabolit (AR-C124910XX) er omtrent dosisproportional op til 1260 mg.

Absorption

Absorptionen af ticagrelor er hurtig med en gennemsnitlig t_{\max} på ca. 1,5 time. Dannelsen af den vigtigste cirkulerende metabolit AR-C124910XX (også aktiv) fra ticagrelor er hurtig med en median t_{\max} på ca. 2,5 timer. Efter en oral enkeltdosis af ticagrelor 90 mg til fastende raske forsøgspersoner er C_{\max} 529 ng/ml og AUC 3451 ng*h/ml. Metabolit/stamform-forholdet er 0,28 for C_{\max} og 0,42 for AUC. Farmakokinetikken for ticagrelor og AR-C124910XX hos patienter med MI i anamnesen svarede generelt til farmakokinetikken for AKS-populationen. På baggrund af en farmakokinetisk populationsanalyse af PEGASUS-studiet var median ticagrelor C_{\max} 391 ng/ml og AUC var 3801 ng*t/ml ved steady state for ticagrelor 60 mg. For ticagrelor 90 mg var C_{\max} 627 ng/ml og AUC var 6255 ng*t/ml ved steady state.

Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed af ticagrelor blev estimeret til at være 36 %. Indtagelse af et måltid med højt fedtindhold resulterede i en 21 % forøgelse af ticagrelors AUC og en 22 % reduktion af den aktive metabolits C_{\max} , men havde ingen indvirkning på ticagrelors C_{\max} eller AUC for den aktive metabolit. Disse små ændringer betragtes kun som havende minimal klinisk signifikans, og ticagrelor kan derfor gives med eller uden mad. Ticagrelor samt den aktive metabolit er P-gp-substrater.

Biotilgængeligheden af ticagrelor og de aktive metabolitter for knuste tabletter, blandet i vand, givet oralt eller administreret gennem en nasogastrisk sonde ned til maven, er sammenlignelig med biotilgængeligheden af de hele filmovertrukne tabletter med hensyn til AUC og C_{\max} . Den initiale eksposition (0,5-1 time efter dosering) af knuste ticagrelor-tabletter blandet i vand var højere sammenlignet med hele tabletter, hvorefter koncentrationsprofilerne overordnet var identiske (2 til 48 timer).

Fordeling

Steady state-distributionsvolumen for ticagrelor er 87,5 l. Ticagrelor og den aktive metabolit er i udstrakt grad bundet til humant plasmaprotein (>99,0 %).

Biotransformation

CYP3A4 er det vigtigste enzym ansvarligt for metaboliseringen af ticagrelor og dannelsen af den aktive metabolit, og deres interaktion med andre CYP3A-substrater spænder fra aktivering til hæmning.

Ticagrelors vigtigste metabolit er AR-C124910XX, som også er aktiv vurderet ud fra *in vitro*-binding til trombocyt P2Y₁₂ ADP-receptoren. Den systemiske eksponering for den aktive metabolit er ca. 30-40 % af den, der opnås for ticagrelor.

Elimination

Den primære udskillelsesvej for ticagrelor er via metabolisme i leveren. Ved administration af radioaktivt mærket ticagrelor genfindes gennemsnitligt ca. 84 % af radioaktiviteten (57,8 % i fæces, 26,5 % i urin). Genfindning af ticagrelor og den aktive metabolit i urin var begge mindre end 1 % af dosen. Den primære eliminationsvej for den aktive metabolit er mest sandsynligt via galdesecretion. Den gennemsnitlige $t_{1/2}$ var ca. 7 timer for ticagrelor og 8,5 timer for den aktive metabolit.

Særlige populationer

Ældre

Der sås højere eksponeringer for ticagrelor (ca. 25 % for både C_{\max} og AUC) og den aktive metabolit hos ældre forsøgspersoner (≥ 75 år) AKS-patienter sammenlignet med yngre forsøgspersoner. Disse forskelle anses ikke for klinisk signifikante (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Der er begrænsede tilgængelige data for børn med seglcellesygdom (se pkt. 4.2 og 5.1).

I HESTIA 3-studiet blev patienter i alderen 2 til under 18 år, som vejede ≥ 12 til ≤ 24 kg, > 24 til ≤ 48 kg og > 48 kg, givet ticagrelor som pædiatriske dispergible 15 mg tabletter i doser på henholdsvis 15, 30 og 45 mg to gange dagligt. På baggrund af den populationsfarmakokinetiske analyse varierede det gennemsnitlige AUC fra 1 095 ng*t/ml til 1 458 ng*t/ml, og det gennemsnitlige C_{\max} varierede fra 143 ng/ml til 206 ng/ml ved steady state.

Køn

Der sås højere eksponeringer for ticagrelor og den aktive metabolit hos kvinder sammenlignet med mænd. Forskellene anses ikke for klinisk signifikante.

Nedsat nyrefunktion

Eksponeringen for ticagrelor var ca. 20 % lavere og eksponeringen for den aktive metabolit var ca. 17 % højere hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion.

Hos patienter i hæmodialyse med nyresygdom i slutstadiet var AUC og C_{\max} af ticagrelor 90 mg, administreret på en dag uden dialyse, 38 % og 51 % højere, sammenlignet med personer med normal nyrefunktion. En tilsvarende stigning i eksponeringen blev observeret, da ticagrelor blev administreret umiddelbart før dialyse (henholdsvis 49 % og 61 %), hvilket viser, at ticagrelor ikke er dialyserbar. Eksponering af den aktive metabolit steg i mindre grad (AUC 13-14 % og C_{\max} 17-36 %). Inhiberingen af ticagrelors blodpladeaggregering (IPA) var uafhængig af dialyse hos patienter med nyresygdom i slutstadiet og lignede den hos personer med normal nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

C_{\max} og AUC for ticagrelor var hhv. 12 % og 23 % højere hos patienter med mildt nedsat leverfunktion sammenlignet med tilsvarende raske forsøgspersoner, men IPA-effekten af ticagrelor var ens for de to grupper. Der er ikke behov for nogen dosisjustering for patienter med let nedsat leverfunktion. Ticagrelor er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion, og der er ingen farmakokinetisk information om patienter med moderat nedsat leverfunktion. Hos patienter, der havde moderat eller alvorlig forhøjelse i en eller flere leverfunktionstests ved *baseline*, var ticagrelor-plasmakonzentrationer gennemsnitligt ens eller lidt højere i sammenligning med dem, der ikke havde *baseline-forhøjelser*. Der anbefales ikke dosisjustering hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

Etnicitet

Patienter af asiatisk afstamning havde en 39 % højere gennemsnitlig biotilgængelighed sammenlignet med kaukasiske patienter. Patienter, der selv opfatter sig som negroide, havde en 18 % lavere biotilgængelighed af ticagrelor sammenlignet med kaukasiske patienter, og i kliniske farmakologistudier var eksponeringen (C_{\max} og AUC) for ticagrelor hos japanske forsøgspersoner ca. 40 % (20 % efter justering for kropsvægt) højere end hos kaukasiske forsøgspersoner. Eksponeringen hos patienter, der selv opfatter sig som latinamerikanske, var tilsvarende den hos kaukasiske patienter.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data for ticagrelor og dens vigtigste metabolit har ikke påvist uacceptable risici for bivirkninger hos mennesker. Dette baseres på konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet ved enkeltdosis og gentagne doseringer samt genotoksisk potentiale.

Der blev observeret gastrointestinal irritation hos flere dyrearter ved klinisk relevante eksponeringsniveauer (se pkt. 4.8).

Ticagrelor i høje doser til hunrotter viste en øget incidens af uterine tumorer (adenokarcinomer) og en øget incidens af leveradenomer. De uterine tumorers mekanisme er sandsynligvis hormonforstyrrelser, som kan føre til tumorer hos rotter. Mekanismen bag leveradenomer skyldes sandsynligvis gnaverspecifik enzyminduktion i leveren. Derfor synes de karcinogene fund ikke relevante for mennesker.

Der blev hos rotter set mindre udviklingsanomalier ved en for moderen toksisk dosis (sikkerhedsmargin på 5,1). Der blev hos kaniner set en ganske lille forsinkelse i hepatisk modenhed og skeletudvikling hos fostre fra moderdyr på høj dosis uden en indikation af toksicitet hos moderen (sikkerhedsmargin på 4,5).

Studier med rotter og kaniner har vist reproduktionstoksicitet med let nedsat øgning af moderens legemsvægt, reduceret neonatal levedygtighed og fødselsvægt samt forsinket vækst. Ticagrelor gav uregelmæssige cyklusser (hovedsageligt forlængede cyklusser) hos hunrotter, men påvirkede ikke den overordnede fertilitet hos han- og hunrotter. Farmakokinetikstudier, der blev foretaget med radioaktivt mærket ticagrelor, har vist, at stamstoffet og dets metabolitter udskilles i mælken hos rotter (se pkt. 4.6).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Mannitol (E421)

Calciumhydrogenphosphatdihydrat

Magnesiumstearat (E470b)

Natriumstivelsesglycolat type A

Hydroxypropylcellulose (E463)

Tabletovertræk

Titandioxid (E171)

Sort jernoxid (E172)

Rød jernoxid (E172)

Macrogol 400

Hypromellose (E464)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

- PVC-PVDC/Al gennemsigtige blisterkort (med sol/måne-symbol) a 10 tabletter i æsker med 60 tabletter (6 blisterkort) og 180 tabletter (18 blisterkort).

- PVC-PVDC/Al gennemsigtige kalender-blisterkort (med sol/måne-symbol) a 14 tabletter i æsker med 14 tabletter (1 blisterkort), 56 tabletter (4 blisterkort) og 168 tabletter (12 blisterkort).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/655/007-011

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 3. december 2010

Dato for seneste fornyelse: 17. juli 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Brilique 90 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 90 mg ticagrelor.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter.

Runde, bikonvekse, gule tabletter præget med "90" over "T" på den ene side og glat på den anden.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Brilique, der administreres sammen med acetylsalicylsyre (ASA), er indiceret til forebyggelse af atherotrombotiske hændelser hos voksne patienter med

- akut koronart syndrom (AKS) eller
- myokardieinfarkt (MI) i anamnesen og en høj risiko for at udvikle en atherotrombotisk hændelse (se pkt. 4.2 og 5.1)

4.2 Dosering og administration

Dosering

Patienter, der tager Brilique, skal også dagligt tage en lav vedligeholdelsesdosis af ASA 75-150 mg, medmindre det udtrykkeligt er kontraindiceret.

Akut koronart syndrom

Brilique-behandling skal indledes med en enkelt 180 mg mætningsdosis (to tabletter på hver 90 mg) og derefter fortsættes med 90 mg to gange dagligt. Det anbefales at behandle med Brilique 90 mg i 12 måneder hos AKS-patienter, medmindre seponering er klinisk indiceret (se pkt. 5.1).

Seponering af ASA kan overvejes efter 3 måneder hos patienter med AKS, som har gennemgået en perkutan koronar intervention (PCI-procedure), og som har en øget risiko for blødning. I det tilfælde fortsættes ticagrelor som enkeltstof til trombocythæmmende behandling i 9 måneder (se pkt. 4.4).

Myokardieinfarkt i anamnesen

Brilique 60 mg to gange dagligt er den anbefalede dosis når en forlænget behandling er nødvendig til patienter med tidligere MI for mindst et år siden og en høj risiko for en atherotrombotisk hændelse (se pkt. 5.1). Behandlingen kan indledes uden afbrydelse som fortsættelse af behandlingen efter den indledende et-årsbehandling med Brilique 90 mg eller anden behandling med en adenosindifosfat (ADP)-receptorhæmmer hos AKS-patienter, der har høj risiko for en atherotrombotisk hændelse. Behandlingen kan også indledes i op til 2 år fra MI, eller inden for et år efter ophør af tidligere behandling med ADP-receptorhæmmer. Der er begrænsede data om virkning og sikkerhed af ticagrelor ud over 3 års udvidet behandling.

Hvis der er behov for et skift, skal første dosis af Brilique administreres 24 timer efter sidst indgivne dosis af den foregående antitrombotiske behandling.

Glemt dosis

Afbrydelser af behandlingen skal også undgås. En patient, der springer en dosis Brilique over, må kun tage én tablet (næste dosis) på det planlagte doseringstidspunkt.

Specielle populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig for ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med nyreinsufficiens (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Ticagrelor er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion, og dets anvendelse til disse patienter er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3). Der er kun begrænset information tilgængelig om patienter med moderat nedsat leverfunktion. Dosisjustering anbefales ikke, men ticagrelor bør anvendes med forsigtighed (se pkt. 4.4 og 5.2). Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Ticagrelors sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der er ingen relevant brug af ticagrelor hos børn med seglcellesygdom (se pkt. 5.1 og 5.2).

Administration

Til oral anvendelse.

Brilique kan administreres med eller uden mad.

Til patienter, der ikke er i stand til at synke tabletten hel/tabletterne hele, kan tabletterne knuses til et fint pulver, der blandes i et halvt glas vand og drikkes straks. Glasset skal renses med yderligere et halvt glas vand og indholdet drikkes. Blandingen kan også administreres via en nasogastrisk sonde (CH8 eller højere). Det er vigtigt at skylle den nasogastriske sonde igennem med vand efter administration af blandingen.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 (se pkt. 4.8).
- Aktiv patologisk blødning
- Intrakraniell blødning i anamnesen (se pkt. 4.8).
- Svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).
- Samtidig administration af ticagrelor og stærke CYP3A4-hæmmere (f.eks. ketoconazol, clarithromycin, nefazodon, ritonavir og atazanavir), da det kan medføre en væsentlig stigning i eksponeringen af ticagrelor (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Blødningsrisiko

Brugen af ticagrelor hos patienter med kendt øget risiko for blødning afvejes mod fordelene ved forebyggelse af atherotrombotiske hændelser (se pkt. 4.8 og 5.1). Hvis ticagrelor er klinisk indiceret, skal det bruges med forsigtighed hos følgende patientgrupper:

- Patienter med blødningstendens (f.eks. som følge af nyligt traume, nylig operation, koagulationsforstyrrelser, aktiv eller nylig gastrointestinal blødning) eller som har en øget risiko for traume. Brugen af ticagrelor er kontraindiceret hos patienter med aktiv patologisk blødning, hos patienter med intrakraniell blødning i anamnesen og hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).
- Patienter med samtidig administration af lægemidler, der kan øge blødningsrisikoen (f.eks. non-steroidale antiinflammatoriske stoffer (NSAID), orale antikoagulantia og/eller fibrinolytika) inden for 24 timer fra dosering af ticagrelor.

I to randomiserede kontrollerede studier (TICO og TWILIGHT) hos patienter med AKS, som havde gennemgået en PCI-procedure med en medicinafgivende (drug-eluting) stent, har det vist sig, at seponering af ASA efter 3 måneder med trombocythæmmende kombinationsbehandling med ticagrelor og ASA (DAPT) og fortsættelse med ticagrelor som enkeltstof til trombocythæmmende behandling (SAPT) i henholdsvis 9 og 12 måneder reducerer risikoen for blødning uden nogen observeret øget risiko for alvorlige kardiovaskulære bivirkninger (MACE) sammenlignet med DAPT. Beslutningen om at seponere ASA efter 3 måneder og fortsætte med ticagrelor som enkeltstof til trombocythæmmende behandling i 9 måneder hos patienter med øget risiko for blødning skal baseres på en klinisk vurdering, idet der tages højde for risikoen for blødning i forhold til risikoen for trombotiske hændelser (se pkt. 4.2).

Trombocytttransfusion reverterede ikke den trombocytfunktionshæmmende virkning af ticagrelor hos raske frivillige, og det er ikke sandsynligt, at det vil have klinisk gavn hos patienter med blødninger. Da samtidig administration af ticagrelor og desmopressin ikke reducerede den normale (standardiserede) blødningstid, er det usandsynligt, at desmopressin vil være effektivt til behandling af kliniske blødningshændelser (se pkt. 4.5).

Antifibrinolytisk behandling (aminokaprønsyre eller Cyklokapron) og/eller rekombinant faktor VIIa-behandling kan øge hæmostase. Ticagrelor kan genoptages, når årsagen til blødningen er blevet identificeret og kontrolleret.

Operation

Patienterne skal rådes til at oplyse læger og tandlæger om, at de tager ticagrelor, før planlægning af kirurgi, og før de begynder at anvende ny medicin.

Hos PLATO-patienter, der fik foretaget koronar bypassoperation (CABG), havde ticagrelor flere blødninger end clopidogrel, når behandlingen blev seponeret inden for et døgn før indgrebet, men samme incidens af større blødninger sammenlignet med clopidogrel efter seponering af behandlingen to eller flere dage før indgrebet (se pkt. 4.8). For patienter, der skal have foretaget elektiv kirurgi, og hvor en trombocythæmmende effekt ikke ønskes, skal ticagrelor seponeres 5 dage før operationen (se pkt. 5.1).

Patienter med tidligere iskæmisk apopleksi

AKS-patienter med tidligere iskæmisk apopleksi kan behandles med ticagrelor i op til 12 måneder (PLATO-studiet).

I PEGASUS blev patienter med MI i anamnesen med tidligere iskæmisk apopleksi ikke inkluderet. På grund af manglende data frarådes behandling ud over et år derfor til disse patienter.

Nedsat leverfunktion

Anvendelsen af ticagrelor er kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.3). Der er begrænset erfaring med ticagrelor til patienter med moderat nedsat leverfunktion, og derfor bør der udvises forsigtighed ved disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

Patienter med risiko for bradykardi-hændelser

Holter EKG-overvågning har vist en øget frekvens af overvejende asymptomatiske ventrikulære pauser ved behandling med ticagrelor sammenlignet med clopidogrel. Patienter med øget risiko for bradykardi-hændelser (f.eks. patienter uden en pacemaker som har syg sinus-knude, 2. eller 3. grads AV-blok eller bradykardi-relateret synkope) var udelukket fra hovedstudierne, der vurderede sikkerheden og effekt af ticagrelor. Som følge af begrænset klinisk erfaring skal ticagrelor anvendes med forsigtighed hos disse patienter (se pkt. 5.1).

Der skal desuden udvises forsigtighed, når ticagrelor administreres samtidig med lægemidler, der er kendt for at inducere bradykardi. Der var dog ingen evidens af klinisk signifikante bivirkninger i PLATO-studiet efter samtidig administration af et eller flere lægemidler, der er kendt for at inducere bradykardi (f.eks. 96 % betablokkere, 33 % calciumantagonister (diltiazem og verapamil) og 4 % digoxin) (se pkt. 4.5).

Et Holter-monitorerings-substudie i PLATO viste, at flere patienter havde ventrikulære pauser ≥ 3 sekunder med ticagrelor end med clopidogrel i den akutte fase af deres akutte koronare syndrom (AKS). Stigningen i Holter-påviste ventrikulære pauser med ticagrelor var større hos patienter med kronisk hjerteinsufficiens (CHF) end hos den samlede studiepopulation i den akutte fase af AKS, men ikke efter en måneds behandling med ticagrelor eller i forhold til clopidogrel. Der sås ingen uønskede kliniske konsekvenser forbundet med disse forstyrrelser (inklusive synkope eller indsættelse af pacemaker) hos denne patientpopulation (se pkt. 5.1).

Bradyarytmiske bivirkninger og AV-blok er blevet rapporteret efter markedsføring hos patienter, der tager ticagrelor (se pkt. 4.8), primært hos patienter med AKS, hvor iskæmisk hjertesygdom og samtidig medicin, der nedsætter hjertefrekvensen eller påvirker ledningen i hjertet, er potentielle konfoundere. Patientens kliniske tilstand og samtidig medicinering bør vurderes som potentielle årsager før justering af behandlingen.

Dyspnø

Dyspnø blev indberettet hos patienter, der blev behandlet med ticagrelor. Dyspnø er i reglen af mild til moderat styrke og forsvinder ofte uden behov for seponering af behandlingen. Patienter med astma/kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) kan have en øget absolut risiko for at få dyspnø under behandling med ticagrelor. Ticagrelor bør anvendes med forsigtighed hos patienter med en anamnese med astma og/eller KOL. Virkningsmekanismen kendes ikke. Hvis en patient rapporterer ny, langvarig eller forværret dyspnø, skal dette undersøges fuldt ud, og hvis dyspnøen ikke tolereres, skal behandling med ticagrelor stoppes. Se pkt. 4.8 for yderligere information.

Central søvnapnø

Central søvnapnø, herunder Cheyne-Stokes respiration, er rapporteret efter markedsføring hos patienter, der tager ticagrelor. Hvis der er mistanke om central søvnapnø, skal yderligere klinisk vurdering overvejes.

Kreatininhøjelser

Kreatininniveauerne kan blive forhøjet under behandling med ticagrelor. Mekanismen er endnu ikke forklaret. Nyrefunktionen bør kontrolleres ifølge rutinemæssig medicinsk praksis. Hos patienter med AKS anbefales det, at nyrefunktionen også undersøges én måned efter behandlingsstart med ticagrelor, idet der udvises særlig opmærksomhed hos patienter ≥ 75 år, patienter med moderat/alvorligt nedsat nyrefunktion samt hos patienter, der er i samtidig behandling med en angiotensin II-receptorantagonist (ARB).

Forhøjet urinsyre

Hyperurikæmi kan opstå under behandling med ticagrelor (se pkt. 4.8). Der skal udvises forsigtighed ved patienter med en anamnese med hyperurikæmi eller podagra. Som en sikkerhedsforanstaltning frarådes brugen af ticagrelor hos patienter med urinsyre-nefropati.

Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)

Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) er meget sjældent rapporteret ved brug af ticagrelor. Det er karakteriseret ved trombocytopeni og mikroangiopatisk hæmolytisk anæmi forbundet med enten neurologiske fund, nyresvigt eller feber. TTP er en potentielt fatal tilstand, der kræver hurtig behandling, herunder plasmaferese.

Interferens med trombocytfunktionstest til diagnosticering af heparininduceret trombocytopeni (HIT)

I heparin-induceret trombocyttaktivering (HIPA) test, der bliver anvendt til at diagnosticere HIT, aktiverer anti-trombocytfaktor 4/heparin-antistoffer i patientserum trombocytter fra raske donorer ved tilstedeværelse af heparin.

Der er rapporteret om falsk negative resultater i en trombocytfunktionstest (herunder, men måske ikke begrænset til HIPA-test) for HIT hos patienter, der får indgivet ticagrelor. Dette er relateret til den inhibering, som ticagrelor i patientens serum/plasma udøver på P2Y₁₂-receptoren på de raske donortrombocytter i testen. Oplysninger om samtidig behandling med ticagrelor er påkrævet for at fortolke HIT-trombocytfunktionstests.

Hos patienter, der har udviklet HIT, skal benefit/risk ved fortsat behandling med ticagrelor vurderes under hensyntagen til både den protrombotiske tilstand af HIT og den øgede risiko for blødning ved samtidig antikoagulationsbehandling og behandling med ticagrelor.

Andet

Baseret på et forhold observeret i PLATO mellem vedligeholdelsesdosis af ASA og relativ effekt af ticagrelor sammenlignet med clopidogrel bør ticagrelor ikke administreres samtidig med høje vedligeholdelsesdoser af ASA (>300 mg) (se pkt. 5.1).

Præmatur seponering

Præmatur seponering af en antitrombotisk behandling, herunder Brilique, kan resultere i øget risiko for kardiovaskulært (CV) dødsfald, MI eller apopleksi som følge af patientens tilgrundliggende sygdom. Præmatur seponering af behandling skal derfor undgås.

Natrium

Brilique indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Ticagrelor er primært et CYP3A4-substrat og en svag CYP3A4-hæmmer. Ticagrelor er desuden et P-glykoprotein (P-gp) substrat og en svag P-gp-hæmmer og kan øge eksponeringen for P-gp-substrater.

Lægemidlers og andre produkters indvirkning på ticagrelor

CYP3A4-hæmmere

- *Stærke CYP3A4-hæmmere* - Samtidige administration af ketoconazol og ticagrelor øgede ticagrelors C_{\max} og AUC svarende til hhv. 2,4 gange og 7,3 gange. C_{\max} og AUC for den aktive metabolit blev reduceret med hhv. 89 % og 56 %. Andre stærke hæmmere af CYP3A4 (clarithromycin, nefazodon, ritonavir og atazanavir) kan forventes at have en lignende virkning, og derfor er samtidig brug af stærke CYP3A4-hæmmere og ticagrelor kontraindiceret (se pkt. 4.3).
- *Moderate CYP3A4-hæmmere* - Samtidig administration af diltiazem og ticagrelor øgede ticagrelors C_{\max} med 69 % og AUC 2,7 gange og reducerede den aktive metabolits C_{\max} med 38 %. AUC var uændret. Ticagrelor havde ingen indvirkning på diltiazem-plasmaniveauerne. Andre moderate CYP3A4-hæmmere (f.eks. amprenavir, aprepitant, erythromycin og fluconazol) forventes at have en lignende virkning og kan også administreres samtidig med ticagrelor.
- Der blev observeret en 2-fold stigning i ticagreloreksponeringen efter daglig indtagelse af større mængder grapefrugtjuice (3 x 200 ml). Øget eksponering af denne størrelse forventes ikke at være klinisk relevant for størstedelen af patienterne.

CYP3A4-induktorer

Samtidig administration af rifampicin og ticagrelor reducerede ticagrelors C_{\max} og AUC med hhv. 73 % og 86 %. C_{\max} for den aktive metabolit var uændret, og AUC blev reduceret med 46 %. Andre CYP3A-induktorer (f.eks. phenytoin, carbamazepin og phenobarbital) forventes også at reducere eksponeringen for ticagrelor. Samtidig administration af ticagrelor og potente CYP3A-induktorer kan nedsætte eksponeringen for ticagrelor og dets virkning og derfor frarådes samtidig brug af CYP3A-induktorer og ticagrelor.

Ciclosporin (P-gp- og CYP3A-hæmmer)

Samtidig administration af ciclosporin (600 mg) og ticagrelor øgede ticagrelors C_{\max} og AUC svarende til hhv. 2,3 gange og 2,8 gange. AUC for den aktive metabolit blev øget med 32 % og C_{\max} blev reduceret med 15 % ved tilstedeværelse af ciclosporin.

Der foreligger ingen data om samtidig anvendelse af ticagrelor og andre aktive stoffer, der også er potente P-gp-hæmmere og moderate CYP3A4-hæmmere (f.eks. verapamil og quinidin), der kan øge eksponeringen for ticagrelor. Hvis samtidig behandling ikke kan undgås, tilrådes forsigtighed.

Andre

Kliniske farmakologiske interaktionsstudier viste, at samtidig administration af ticagrelor og heparin, enoxaparin og ASA eller desmopressin ikke havde nogen indvirkning på ticagrelors eller den aktive metabolits farmakokinetik eller på ADP-induceret trombocytaggregation sammenlignet med ticagrelor alene. Hvis det er klinisk indiceret, tilrådes forsigtighed ved anvendelse af lægemidler, der ændrer hæmostasen, i kombination med ticagrelor.

Der er observeret en forsinket og reduceret eksponering for orale P2Y₁₂-inhibitorer, herunder ticagrelor og dets aktive metabolit, hos patienter med AKS, som blev behandlet med morfin (35 % reduktion i ticagrelor-eksponering). Denne interaktion kan være forbundet med nedsat gastrointestinal motilitet og gælder for andre opioider. Den kliniske relevans er ukendt, men data indikerer potentiale for nedsat virkning af ticagrelor hos patienter, der får ticagrelor og morfin samtidig. Hos patienter med AKS, hvor morfin ikke kan seponeres og hvor hurtig P2Y₁₂-inhibering anses for afgørende, kan det overvejes at anvende en parenteral P2Y₁₂-inhibitor.

Indvirkning af ticagrelor på andre lægemidler

Lægemidler der metaboliseres af CYP3A4

- *Simvastatin* - Samtidig administration af ticagrelor og simvastatin øgede simvastatins C_{max} med 81 % og AUC med 56 % og øgede simvastatinsyres C_{max} med 64 % og AUC med 52 % med nogle enkeltstående forøgelser svarende til det dobbelte og tredobbelte. Samtidig administration af ticagrelor og simvastatindoser på mere end 40 mg dagligt kan forårsage simvastatinbivirkninger og skal vejes op mod potentielle fordele. Simvastatin havde ingen indvirkning på ticagrelor-plasmaniveauerne. Ticagrelor kan have en lignende indvirkning på lovastatin. Ticagrelor bør ikke anvendes samtidig med doser af simvastatin eller lovastatin over 40 mg.
- *Atorvastatin* - Samtidig administration af atorvastatin og ticagrelor øgede atorvastatinsyrens C_{max} med 23 % og AUC med 36 %. Der blev observeret lignende forøgelser af AUC og C_{max} for alle atorvastatinsyremetabolitter. Disse forøgelser betragtes ikke som klinisk signifikante.
- En sammenlignelig virkning på andre statiner, der metaboliseres af CYP3A4, kan ikke udelukkes. Patienter i PLATO, der fik ticagrelor, anvendte forskellige statiner, uden at dette blev sat i forbindelse med sikkerhedsproblemer ved statin hos de 93 % i PLATO-kohorten, der tog disse lægemidler.

Ticagrelor er en mild CYP3A4-hæmmer. Ticagrelor bør ikke administreres samtidig med CYP3A4-substrater med snævert terapeutisk indeks (f.eks. cisaprid eller sekalealkaloider), da ticagrelor kan øge eksponeringen for disse lægemidler.

P-gp-substrater (herunder digoxin, ciclosporin)

Samtidig administration af ticagrelor øgede digoxins C_{max} med 75 % og AUC med 28 %. De laveste gennemsnitlige digoxin-niveauer blev øget med omkring 30 % ved samtidig administration af ticagrelor med nogle enkeltstående maksimum-stigninger til det dobbelte. Der var ingen indvirkning på C_{max} og AUC for ticagrelor og dets aktive metabolit under forekomst af digoxin. Relevant klinisk og/eller laboratoriemæssig monitorering anbefales derfor, når der gives P-gp-afhængige lægemidler med et snævert terapeutisk indeks såsom digoxin samtidig med ticagrelor.

Ticagrelor havde ingen indvirkning på ciclosporins blodkoncentration. Ticagrelors virkning på andre P-gp-substrater er ikke blevet undersøgt.

Lægemidler der metaboliseres af CYP2C9

Samtidig administration af ticagrelor og tolbutamid resulterede ikke i en ændring af plasmaniveauerne for de to lægemidler, hvilket indikerer at ticagrelor ikke er en CYP2C9-hæmmer og med stor

sandsynlighed ikke vil ændre den CYP2C9-medierede metabolisme af lægemidler som warfarin og tolbutamid.

Rosuvastatin

Ticagrelor kan påvirke den renale udskillelse af rosuvastatin og øge risikoen for akkumulering af rosuvastatin. Selvom den nøjagtige mekanisme ikke er kendt, førte samtidig brug af ticagrelor og rosuvastatin i nogle tilfælde til nedsat nyrefunktion, øget niveau af kreatinfosfokinase og rabdomyolyse.

P-piller

Samtidig administration af ticagrelor og levonorgestrel og ethinylestradiol øgede ethinylestradiols eksponering med ca. 20 %, men ændrede ikke farmakokinetikken for levonorgestrel. Der forventes ingen klinisk relevant indvirkning på p-pillers virkning, når levonorgestrel og ethinylestradiol administreres samtidig med Brilique.

Lægemidler, der er kendt for at inducere bradykardi

På grund af observationer af hovedsagelig asymptomatiske ventrikulære pauser og bradykardi bør der udvises forsigtighed i forbindelse med samtidig administration af ticagrelor og lægemidler, der vides at inducere bradykardi (se pkt. 4.4). Der var imidlertid ingen evidens af klinisk signifikante bivirkninger i PLATO-studiet efter samtidig administration af ét eller flere lægemidler, kendt for at inducere bradykardi (f.eks. 96 % betablokkere, 33 % calciumantagonister diltiazem og verapamil og 4 % digoxin).

Anden samtidig behandling

I kliniske studier blev ticagrelor ofte administreret sammen med ASA, syrepumpehæmmere, statiner, betablokkere, angiotensinkonverterende enzymhæmmere (ACE-hæmmere) og angiotensin II-receptorantagonister efter behov for samtidige sygdomme gennem længere tid og ligeledes sammen med heparin, lavmolekylært heparin og intravenøse GpIIb/IIIa-hæmmere i kortere tid (se pkt. 5.1). Der er ikke observeret evidens for klinisk signifikante uønskede interaktioner med disse lægemidler.

Samtidig administration af ticagrelor og heparin, enoxaparin eller desmopressin påvirkede ikke P-aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT), aktiveret koagulationstid eller faktor Xa-analyser. På grund af potentiel farmakodynamiske interaktioner tilrådes dog forsigtighed under samtidig administration af ticagrelor og lægemidler, der vides at ændre hæmostasen.

På grund af rapporter om kutane blødningsabnormiteter i forbindelse med SSRI (f.eks. paroxetin, sertralin og citalopram) rådes til forsigtighed ved samtidig administration af SSRI og ticagrelor, da dette kan øge risikoen for blødning.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med ticagrelor for at undgå graviditet.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af ticagrelor til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Ticagrelor bør ikke anvendes under graviditeten.

Amning

De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at ticagrelor og dets aktive metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer). En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med ticagrelor seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Ticagrelor havde ingen indvirkning på fertiliteten hos han- og hundyr i dyreforsøg (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ticagrelor påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Tilfælde af svimmelhed og forvirring er indberettet under behandling med ticagrelor. Patienter, der oplever disse symptomer, skal derfor være forsigtige, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Ticagrelors sikkerhedsprofil er blevet vurderet i to store fase 3-effektundersøgelser (PLATO og PEGASUS), der omfatter mere end 39.000 patienter (se pkt. 5.1).

I PLATO var der en højere forekomst af seponering hos patienter, der fik ticagrelor, på grund af bivirkninger end for clopidogrel (7,4 % *versus* 5,4 %). I PEGASUS var der en højere forekomst af seponering hos patienter, der fik ticagrelor, på grund af bivirkninger i sammenligning med ASA-behandling alene (16,1 % for ticagrelor 60 mg med ASA *versus* 8,5 % for ASA-behandling alene). De mest almindeligt indberettede bivirkninger hos patienter, der blev behandlet med ticagrelor, var blødning og dyspnø (se pkt. 4.4).

Bivirkninger i tabelform

Følgende bivirkninger er identificeret i studier med ticagrelor eller indberettet efter markedsføringen af ticagrelor (tabel 1).

Bivirkningerne er anført efter MedDRA-systemorganklasse (SOC). Inden for hver SOC er bivirkningerne opstillet efter frekvenskategori. Hyppigheden er opdelt i følgende kategorier: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1. Bivirkninger, efter hyppighed og systemorganklasse (SOC)

SOC	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
<i>Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)</i>			Tumorblødninger ^a	
<i>Blod og lymfesystem</i>	Blødning i forbindelse med blodsygdomme ^b			Trombotisk trombocytopenisk purpura ^c
<i>Immunsystemet</i>			Overfølsomhed inklusive angioødem ^c	
<i>Metabolisme og ernæring</i>	Hyperurikæmi ^d	Podagra/Urinsyre gigt		
<i>Psykiske forstyrrelser</i>			Konfusion	
<i>Nervesystemet</i>		Svimmelhed, synkope, hovedpine	Intrakraniell blødning ^m	
<i>Øjne</i>			Øjenblødning ^e	

SOC	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
<i>Øre og labyrint</i>		Vertigo	Øreblødning	
<i>Hjerte</i>				Bradyarytmi, AV-blok ^c
<i>Vaskulære sygdomme</i>		Hypotension		
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>	Dyspnø	Hæmoptyse ^f		
<i>Mave-tarm-kanalen</i>		Gastrointestinal blødning ^g , diarré, kvalme, dyspepsi, obstipation	Retroperitoneal blødning	
<i>Hud og subkutane væv</i>		Subkutan eller dermal blødning ^h , udslæt, pruritus		
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>			Muskelblødninger ⁱ	
<i>Nyrer og urinveje</i>		Blødning fra urinvejene ^j		
<i>Det reproduktive system og mammae</i>			Blødninger i det reproduktive system ^k	
<i>Undersøgelser</i>		Forhøjet serum-kreatinin ^d		
<i>Traumer, forgiftninger og behandlings-komplikationer</i>		Blødning post procedure, Traumatiske blødninger ^l		

^a f.eks. blødning fra blærecancer, mavecancer, tarmcancer

^b f.eks. øget risiko for blå mærker, spontane hæmatomer, hæmoragisk diatese

^c Identificeret efter markedsføring

^d Frekvenser fra laboratorieobservationer (Urinsyretestigninger til >øvre normalgrænse fra *baseline* under eller inden for referenceområde. Kreatininstigninger på >50 % fra *baseline*.) og ikke summarisk frekvens af bivirkningsindberetning.

^e f.eks. konjunktival, retinal, intraokulær blødning

^f f.eks. epistaksis, hæmoptyse

^g f.eks. gingival blødning, rektal blødning, blødende gastrisk ulcus

^h f.eks. ekkymose, blødning i huden, petekkier

ⁱ f.eks. hæmartrose, muskelblødning

^j f.eks. hæmaturi, hæmoragisk cystitis

^k f.eks. vaginal blødning, hæmatospermi, postmenopausal blødning

^l f.eks. kontusion, traumatisk hæmatom, traumatisk blødning

^m dvs. spontan, procedurerelateret eller traumatisk intrakraniell blødning

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Blødning

Blødningsfund i PLATO

Det samlede resultat for blødningshyppigheder i PLATO-studiet er vist i tabel 2.

Tabel 2 – Analyse af samlede blødningshændelser, Kaplan-Meier-estimer efter 12 måneder (PLATO)

	Ticagrelor 90 mg to gange dagligt N=9235	Clopidogrel N=9186	p-værdi*
PLATO Total Major	11,6	11,2	0,4336
PLATO Major Fatal/Life-Threatening	5,8	5,8	0,6988
Non-CABG PLATO Major	4,5	3,8	0,0264
Non-Procedural PLATO Major	3,1	2,3	0,0058
PLATO Total Major + Minor	16,1	14,6	0,0084
Non-Procedural PLATO Major + Minor	5,9	4,3	<0,0001
TIMI-defined Major	7,9	7,7	0,5669
TIMI-defined Major + Minor	11,4	10,9	0,3272

Definition af blødningskategorier:

Major Fatal/Life-threatening Bleed: Klinisk åbenbar med en reduktion på >50 g/l af hæmoglobin eller ≥4 infunderede erythrocytenheder; eller fatal; eller intrakranielt; eller intraperikardiel med hjertetamponade; eller med hypovolæmisk shock eller svær hypotension, der kræver pressorstoffer eller operation.

Major Other: Klinisk åbenbar med en reduktion på 30-50 g/l af hæmoglobin eller 2-3 infunderede erythrocytenheder eller svært invaliderende.

Minor Bleed: Kræver medicinsk intervention for at stoppe eller behandle blødningen.

TIMI Major Bleed: Klinisk åbenbar med en reduktion på >50 g/l af hæmoglobin eller intrakranielt blødning.

TIMI Minor Bleed: Klinisk åbenbar med en reduktion på 30-50 g/l af hæmoglobin.

*p-værdi beregnet fra Cox proportional hazards-model med behandlingsgruppe som den eneste forklarende variabel.

Ticagrelor og clopidogrel adskilte sig ikke med hensyn til hyppighed af *PLATO Major Fatal/Life-threatening bleeding*, *PLATO total Major bleeding*, *TIMI Major bleeding* eller *TIMI Minor bleeding* (Tabel 2). Der forekom dog flere kombinerede *Major + Minor bleedings* iht. PLATO med ticagrelor sammenlignet med clopidogrel. Der var få patienter i PLATO, der havde letale blødninger: 20 (0,2 %) for ticagrelor og 23 (0,3 %) for clopidogrel (se pkt. 4.4).

Hverken alder, køn, vægt, etnicitet, geografisk region, samtidige sygdomme, samtidig behandling eller anamnese, herunder tidligere apopleksi og transitorisk iskæmisk attack, kunne forudsige de samlede eller *non-procedurale PLATO Major bleeding*. Der kunne derfor ikke identificeres en særlig risikogruppe for nogen kategorier af blødninger.

Koronar bypass-relateret (CABG) blødning:

42 % af de 1584 patienter (12 % af kohorten) i PLATO, der fik foretaget koronar bypassoperation (CABG), fik en *PLATO Major Fatal/Life-threatening bleeding* uden forskel behandlingsgrupperne imellem. Der forekom letal koronar bypass-blødning hos 6 patienter i hver behandlingsgruppe (se pkt. 4.4).

Ikke koronar-bypass (non-CABG)-relateret blødning og ikke-procedurerelateret blødning:

Der var ingen forskel ticagrelor og clopidogrel imellem mht. non-CABG PLATO-defineret *Major Fatal/Life-threatening bleeding*, mens PLATO-definerede *Total Major*, *TIMI Major* og *TIMI Major + Minor bleeding* var mere almindelige med ticagrelor. Ligeledes forekom der, når alle procedurerelaterede blødninger blev fjernet, flere blødninger med ticagrelor end med clopidogrel (tabel 2). Behandlingsophør som følge af ikke-procedurerelateret blødning var mere almindelig for ticagrelor (2,9 %) end for clopidogrel (1,2 %; p<0,001).

Intrakranielt blødning:

Der var flere intrakranielle ikke-procedurerelaterede blødninger med ticagrelor (n=27 blødninger hos 26 patienter, 0,3 %) end med clopidogrel (n=14 blødninger, 0,2 %), hvoraf 11 blødninger med ticagrelor og 1 med clopidogrel var letale. Der var ingen forskel i det samlede antal letale blødninger.

Det samlede resultat af blødningshændelser i PEGASUS-studiet er vist i tabel 3.

Tabel 3 – Analyse af samlede blødningshændelser, Kaplan-Meier-estimer efter 36 måneder (PEGASUS)

	Ticagrelor 60 mg to gange dagligt + ASA N=6958		ASA alene N=6996	
Sikkerhedsendepunkter	KM%	Hazard Ratio (95% KI)	KM%	p-værdi
TIMI-definerede blødningskategorier				
TIMI Major	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	<0,0001
Fatal	0,3	1,00 (0,44, 2,27)	0,3	1,0000
ICH	0,6	1,33 (0,77, 2,31)	0,5	0,3130
Anden TIMI Major	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	<0,0001
TIMI Major eller Minor	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	<0,0001
TIMI Major eller Minor eller kræver lægehjælp	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	<0,0001
PLATO-definerede blødningskategorier				
PLATO Major	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	<0,0001
Fatal/Life-threatening	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	<0,0001
Other PLATO Major	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	<0,0001
PLATO Major or Minor	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	<0,0001

Bleeding category definitions:

TIMI Major: Fatal blødning ELLER en intrakraniell blødning ELLER klinisk åbenlyse tegn på blødning forbundet med fald i hæmoglobin (Hgb) på ≥ 50 g/l, eller når Hgb ikke er tilgængelig, et fald i hæmatokrit (Hct) på 15 %.

Fatal: En blødningshændelse, der fører direkte til dødsfald inden for 7 dage.

ICH: Intrakraniell blødning.

Anden TIMI Major: Ikke-fatal ikke- ICH TIMI Major bleeding.

TIMI Minor: Klinisk åbenlys med 30-50 g/l fald i hæmoglobin.

TIMI, der kræver lægehjælp: Kræver intervention, ELLER medfører hospitalsindlæggelse, ELLER foranlediger vurdering.

PLATO Major Fatal/life-threatening: Fatal blødning, ELLER en intrakraniell blødning, ELLER intraperikardiel med hjertetamponade, ELLER med hypovolæmisk shock eller svær hypotension, der kræver pressorstoffer/ inotroper eller operation ELLER klinisk åbenlys med >50 g/l fald i hæmoglobin eller ≥ 4 infunderede erythrocytenheder.

PLATO Major Other: Signifikant invaliderende, ELLER klinisk åbenlys med 30-50 g/l fald i hæmoglobin, ELLER 2-3 infunderede erythrocytenheder.

PLATO Minor: Kræver medicinsk intervention for at stoppe eller behandle blødninger.

I PEGASUS var *TIMI Major bleeding* for ticagrelor 60 mg to gange dagligt højere end for ASA alene. Der blev ikke set nogen øget blødningsrisiko for letal blødning og kun en mindre stigning blev observeret i intrakranielle blødninger i sammenligning med ASA-behandling alene. Der var få letale blødningshændelser i studiet, 11 (0,3 %) for ticagrelor 60 mg og 12 (0,3 %) for ASA-behandling alene. Den observerede øgede risiko for *TIMI Major bleeding* med ticagrelor 60 mg skyldtes primært en højere frekvens af andre *TIMI Major bleedings* på grund af hændelser i den gastrointestinale SOC.

Øgede blødningsmønstre svarende til *TIMI Major* blev set for blødningskategorierne *TIMI Major* eller *Minor* og *PLATO Major* og *PLATO Major* eller *Minor* (se tabel 3). Afbrydelse af behandlingen på grund af blødning var mest almindeligt med ticagrelor 60 mg i forhold til ASA-behandling alene

(henholdsvis 6,2 % og 1,5 %). Størstedelen af disse blødninger var mindre alvorlige (klassificeret som TIMI, der kræver lægehjælp), f.eks. epistaksis, blå mærker og hæmatomer.

Blødningsprofilen for ticagrelor 60 mg var konsistent over flere prædefinerede undergrupper (f.eks. efter alder, køn, vægt, etnicitet, geografisk region, samtidige sygdomme, samtidig behandling og anamnese) for *TIMI Major*, *TIMI Major* eller *Minor* og *PLATO Major* blødningshændelser.

Intrakraniel blødning:

Spontane intrakranielle blødninger blev rapporteret i samme størrelsesorden for ticagrelor 60 mg og for ASA-behandling alene (n=13, 0,2 % i begge behandlingsgrupper). Traumatiske og procedurerelaterede intrakranielle blødninger viste en mindre stigning ved behandling med ticagrelor 60 mg, (n=15, 0,2 %) sammenlignet med ASA-behandling alene (n=10, 0,1 %). Der var 6 letale intrakranielle blødninger med ticagrelor 60 mg og 5 letale intrakranielle blødninger med ASA-behandling alene. Forekomsten af intrakraniel blødning var lav i begge behandlingsgrupper på trods af den signifikante comorbiditet og CV-risikofaktorer i studiepopulationen.

Dyspnø

Der er blevet rapporteret om dyspnø, en fornemmelse af kortåndethed, hos patienter, som blev behandlet med ticagrelor. Der blev i PLATO rapporteret bivirkninger med dyspnø (dyspnø, dyspnø under hvile, dyspnø ved anstrengelse, paroxysmal natlig dyspnø og natlig dyspnø) sammenlagt hos 13,8 % af de patienter, der blev behandlet med ticagrelor, og hos 7,8 % af de patienter, der blev behandlet med clopidogrel. Hos 2,2 % af de patienter, der tog ticagrelor og hos 0,6 %, der tog clopidogrel anså investigatorerne dyspnøen for at være kausalt forbundet til behandlingen i PLATO-studiet, og få tilfælde var alvorlige (0,14 % ticagrelor; 0,02 % clopidogrel), (se pkt. 4.4). De hyppigst rapporterede symptomer af dyspnø var milde til moderate i styrke og de fleste blev rapporteret som enkelte episoder tidligt efter behandlingsstart.

I sammenligning med clopidogrel kan patienter med astma/KOL, som behandles med ticagrelor, have en øget risiko for at få ikke-alvorlig dyspnø (3,29 % ticagrelor *versus* 0,53 % clopidogrel) og alvorlig dyspnø (0,38 % ticagrelor *versus* 0,00 % clopidogrel). I absolutte termer var risikoen højere end i den samlede PLATO-population. Ticagrelor bør anvendes med forsigtighed til patienter med astma og/eller KOL i anamnesen (se pkt. 4.4).

Omkring 30 % af episoderne gik over af sig selv inden for 7 dage. PLATO omfattede patienter med *baseline* kongestivt hjertesvigt, KOL eller astma; det var mere sandsynligt, at disse patienter, og de ældre, indberettede dyspnø. Ved ticagrelor afbrød 0,9 % af patienterne studielægmidlet på grund af dyspnø sammenlignet med 0,1 %, der fik clopidogrel. Den højere frekvens af dyspnø med ticagrelor er ikke forbundet med ny eller forværret hjerte- eller lungesygdom (se pkt. 4.4). Ticagrelor påvirker ikke tests af lungefunktionen.

I PEGASUS blev der rapporteret dyspnø hos 14,2 % af de patienter, der tog ticagrelor 60 mg to gange dagligt og hos 5,5 % af de patienter, der kun tog ASA. Ligesom i PLATO var de fleste indberettede tilfælde af dyspnø lette til moderate i styrke (se pkt. 4.4). De patienter, som rapporterede dyspnø havde en tendens til at være ældre og med en hyppigere frekvens af dyspnø, CHF, KOL eller astma ved *baseline*.

Undersøgelser

Forhøjet urinsyre: I PLATO steg serum-urinsyre til mere end den øvre normalgrænse hos 22 % af de patienter, der fik ticagrelor, sammenlignet med 13 % af de patienter, der fik clopidogrel. De tilsvarende tal for PEGASUS var 9,1 %, 8,8 % og 5,5 % for henholdsvis ticagrelor 90 mg, 60 mg og placebo. Den gennemsnitlige urinsyre steg ca. 15 % på ticagrelor sammenlignet med ca. 7,5 % på clopidogrel, og faldt efter behandlingen blev stoppet til ca. 7 % på ticagrelor, mens der ikke blev set noget fald for clopidogrel. I PEGASUS blev der observeret en reversibel stigning i de gennemsnitlige urinsyreniveauer i serum på 6,3 % og 5,6 % for henholdsvis ticagrelor 90 mg og 60 mg, sammenlignet med et 1,5 % fald i placebogruppen. I PLATO var hyppigheden af podagra 0,2 % for ticagrelor *vs* 0,1 % for clopidogrel. De tilsvarende tal for urinsyreigt/podagra i PEGASUS var 1,6 %, 1,5 % og 1,1 % for henholdsvis ticagrelor 90 mg, 60 mg og placebo.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Ticagrelor er veltolereret i enkeltdoser på op til 900 mg. Gastrointestinal toksicitet var dosis-begrænsende i et studie, der undersøgte en enkelt stigende dosis. Andre klinisk betydningsfulde bivirkninger, der kan forekomme ved overdosering, inkluderer **dyspnø** og ventrikulære pauser (se pkt. 4.8).

I tilfælde af en overdosis kan ovennævnte potentielle bivirkninger opstå, og EKG-monitorering bør overvejes.

Der er i øjeblikket ingen kendt antidot til at reversere virkningerne af ticagrelor, og ticagrelor er ikke dialyserbart (se pkt. 5.2). Behandling af overdosering skal følge lokal medicinsk standardpraksis. Den forventede virkning af for høj dosering med ticagrelor er, at den blødningsrisiko, der er forbundet med trombocythæmning, vil vare længere. Det er ikke sandsynligt, at trombocytinfusion vil have klinisk gavn hos patienter med blødninger (se pkt. 4.4). Der skal i tilfælde af blødning tages andre relevante understøttende forholdsregler.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Trombocytfunctions hæmmende midler ekskl. heparin, ATC-kode: B01AC24

Virkningsmekanisme

Brilique indeholder ticagrelor, som tilhører den kemiske gruppe CPTP (cyklopentyltriazolpyrimidiner), som er en oral direkte virkende, selektiv og reversibelt bindende P2Y₁₂-receptorantagonist, der hindrer ADP-medieret P2Y₁₂-afhængig trombocytaktivering og -aggregation. Ticagrelor hindrer ikke ADP-binding, men når det er bundet til P2Y₁₂-receptoren, forhindrer det ADP-induceret signaltransduktion. Eftersom trombocytter deltager i initieringen og/eller udviklingen af trombotiske komplikationer ved aterosklerotisk sygdom, er hæmning af trombocytfunktionen vist at reducere risikoen for CV-hændelser såsom død, MI og apopleksi.

Ticagrelor øger tillige de lokale endogene adenosinniveauer ved at hæmme den equilibrative nukleosidtransportør -1 (ENT-1).

Det er påvist, at ticagrelor forstærker følgende adenosininducerede virkninger hos raske forsøgspersoner og hos patienter med akut koronart syndrom: vasodilatation (målt som stigning i den koronare blodgennemstrømning hos raske forsøgspersoner og patienter med akut koronart syndrom; hovedpine), hæmning af trombocytfunktion (i humant fuldblod *in vitro*) og dyspnø. En forbindelse mellem de observerede adenosin-stigninger og de kliniske resultater (f.eks. morbiditet-mortalitet) er dog ikke blevet fuldstændigt klarlagt.

Farmakodynamisk virkning

Start på virkning

Hos patienter med stabil koronararteriesygdom (CAD) i ASA-behandling udviste ticagrelor en hurtigt indsættende farmakologisk virkning, hvilket blev påvist ud fra en gennemsnitlig IPA (inhibition of platelet aggregation) for ticagrelor på omkring 41 % en halv time efter en 180 mg mætningsdosis, en maksimal IPA på 89 % 2 til 4 timer efter dosering; denne blev fastholdt i 2-8 timer. 90 % af patienterne havde en endelig påvirkning af IPA på >70 % 2 timer efter dosering.

Ophør af virkning

Hvis der er planlagt en koronar bypass-operation, vil der være en øget blødningsrisiko med ticagrelor sammenlignet med clopidogrel, når behandlingen afbrydes mindre end 96 timer inden proceduren.

Data vedr. skift

Et skift fra clopidogrel 75 mg til ticagrelor 90 mg to gange dagligt resulterer i en absolut IPA-stigning på 26,4 %, og et skift fra ticagrelor til clopidogrel resulterer i en absolut IPA-reduktion på 24,5 %. Patienter kan skiftes fra clopidogrel til ticagrelor, uden at hæmningen af trombocytfunktionen afbrydes (se pkt. 4.2).

Klinisk virkning og sikkerhed

Den kliniske evidens for virkning og sikkerhed ved ticagrelor stammer fra to fase 3-studier:

- PLATO [PLATelet Inhibition and Patient Outcomes]-studiet, en sammenligning mellem ticagrelor og clopidogrel, begge givet i kombination med ASA og anden standardbehandling.
- PEGASUS TIMI-54 [PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients]-studiet, en sammenligning mellem ticagrelor kombineret med ASA og ASA-behandling alene.

PLATO-studiet (akut koronart syndrom)

PLATO-studiet omfattede 18.624 patienter, som henvendte sig inden for 24 timer efter debut af symptomer på ustabil angina (UA), non-ST-elevationsmyokardieinfarkt (NSTEMI) eller ST-elevationsmyokardieinfarkt (STEMI), og som indledningsvist blev behandlet med medicin eller fik en perkutan koronar intervention (PCI) eller en CABG.

Klinisk virkning

Baseret på dagligt brug af ASA viste ticagrelor 90 mg to gange dagligt sig at være bedre end clopidogrel 75 mg dagligt til at forebygge det sammensatte endepunkt for CV-dødsfald, MI eller apopleksi, hvor forskellen var forårsaget af CV-dødsfald og MI. Patienterne fik en mætningsdosis på 300 mg clopidogrel (evt. 600 mg, hvis de skulle have PCI) eller 180 mg ticagrelor.

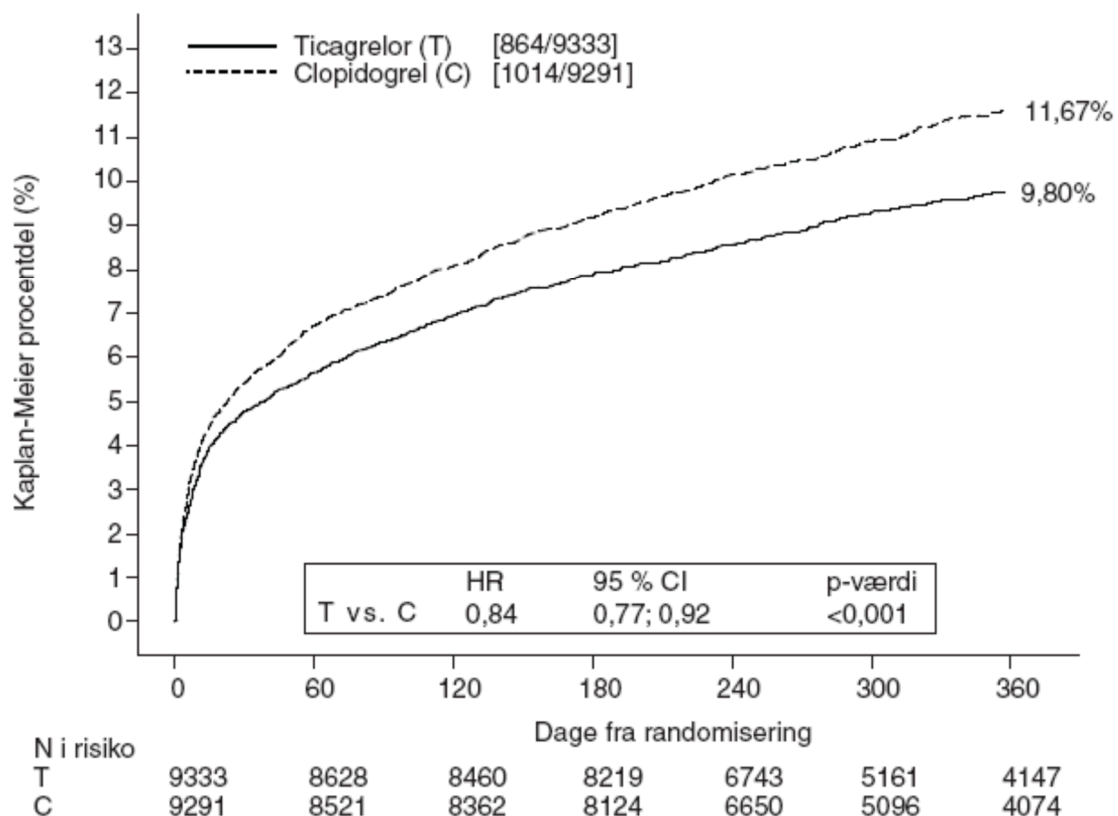
Resultatet viste sig tidligt (absolut risikoreduktion [ARR] på 0,6 % og relativ risikoreduktion [RRR] på 12 % efter 30 dage) med en konstant behandlingseffekt gennem hele den 12 måneders periode, hvilket gav en ARR på 1,9 % pr. år med en RRR på 16 %. Dette indikerer, at det er hensigtsmæssigt at behandle patienter med ticagrelor 90 mg to gange dagligt i 12 måneder (se pkt. 4.2). Ved at behandle 54 AKS-patienter med ticagrelor i stedet for clopidogrel forebygges 1 atherotrombotisk hændelse; ved at behandle 91 patienter forebygges 1 kardiovaskulært dødsfald (se figur 1 og tabel 4).

Effekten af behandling med ticagrelor i forhold til clopidogrel synes at være konsistent på tværs af mange undergrupper, herunder vægt; køn; anamnese med diabetes mellitus, transitorisk iskæmisk attack eller non-hæmorrhagisk apopleksi eller revaskularisering; samtidige behandlinger herunder hepariner, GpIIb/IIIa-hæmmere og syrepumpehæmmere (se pkt. 4.5); den endelige indeks-hændelsesdiagnose (STEMI, NSTEMI eller UA); og behandlingsmetode bestemt ved randomisering (invasiv eller medicinsk).

Der sås en svagt signifikant behandlingsinteraktion i forhold til region, hvorved hazard ratio (HR) for det primære endepunkt falder ud til fordel for ticagrelor i resten af verden men ikke i Nordamerika, hvor udfaldet er til fordel for clopidogrel i Nordamerika, som udgjorde ca. 10 % af den samlede undersøgte population (interaktion-p-værdi = 0,045). Eksplorative analyser tyder på en mulig forbindelse med ASA-dosis, således at der blev observeret reduceret effekt af ticagrelor med øgede ASA-doser. Kroniske daglige ASA-doser i kombination med ticagrelor bør være 75-150 mg (se pkt. 4.2 og 4.4).

Figur 1 viser den estimerede risiko for den første forekomst af en hændelse ved det sammensatte effekt-endepunkt.

Figur 1 – Analyse af det primære kliniske sammensatte endepunkt for CV-dødsfald, MI og apopleksi (PLATO)



Ticagrelor reducerede forekomsten af det primære sammensatte endepunkt sammenlignet med clopidogrel i både UA/NSTEMI- og STEMI-populationen (tabel 4). Således kan Brilique 90 mg to gange dagligt anvendes sammen med en lav dosis ASA til patienter med AKS (ustabil angina, non-ST-elevationsmyokardieinfarkt [NSTEMI] eller ST-elevationsmyokardieinfarkt [STEMI]). Dette inkluderer patienter, som er blevet medicinsk behandlet, og patienter, som har fået en perkutan koronar intervention (PCI) eller en koronar bypassoperation (CABG).

Tabel 4. Analyse af primære og sekundære endepunkter (PLATO)

	Ticagrelor 90 mg to gange dagligt (% patienter med hændelse) N=9333	Clopidogrel 75 mg én gang dagligt (% patienter med hændelse) N=9291	ARR^a (%/år)	RRR^a (95 % CI)	P-værdi
CV-dødsfald/MI (tavst MI undtaget) eller apopleksi	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Invasiv behandling planlagt	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Medicinsk behandling planlagt	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^d
CV-dødsfald	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
MI (tavst MI undtaget) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Apopleksi	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Mortalitet uanset årsag, MI (tavst MI undtaget) eller apopleksi	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
CV-dødsfald/MI i alt/apopleksi/SRI/RI/ TIA eller andre ATE ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Mortalitet uanset årsag	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^d
definitiv stenttrombose	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^d

^a ARR = absolut risikoreduktion; RRR = relativ risikoreduktion = (1-risikorate) x 100 %. En negativ RRR indikerer en stigning i relativ risiko.

^b Tavst MI undtaget.

^c SRI = alvorlig recidiverende iskæmi; RI = recidiverende iskæmi; TIA = transitorisk iskæmisk attack; ATE = arteriel trombotisk hændelse. MI i alt inkluderer tavst MI, -dato for hændelsen er sat til dato for opdagelse.

^d Nominel signifikansværdi; alle andre er formelt statistisk signifikante ifølge prædefinerede hierarkiske tests.

Genetisk PLATO-substudie

CYP2C19- og ABCB1-genotypebestemmelse af 10.285 patienter i PLATO muliggjorde en undersøgelse af sammenhæng mellem genotypegrupper og PLATO-resultater. At ticagrelor var bedre end clopidogrel til at reducere alvorlige CV-hændelser blev ikke signifikant påvirket af patienternes CYP2C19- eller ABCB1-genotype. I lighed med det overordnede PLATO-studie, var samlet PLATO Major Bleeding ikke forskellig ticagrelor og clopidogrel imellem, uanset CYP2C19- eller ABCB1-genotypen. Der sås en øgning i non-CABG PLATO Major Bleeding med ticagrelor sammenlignet med clopidogrel hos patienter med en eller flere CYP2C19-alleler med nedsat funktion, men på samme niveau som clopidogrel hos patienter uden alleler med funktionstab.

Kombineret virknings- og sikkerhedsprofil

En kombineret virknings- og sikkerhedsprofil (kardiovaskulære dødsfald, MI, apopleksi eller PLATO-defineret "Total Major" blødning) indikerer, at fordelene ved ticagrelors virkning sammenlignet med clopidogrels ikke udlignes af de alvorlige blødningshændelser (ARR 1,4 %, RRR 8 %, HR 0,92; p=0,0257) gennem 12 måneder efter AKS.

Klinisk sikkerhed

Holter-substudie

For at undersøge forekomsten af ventrikulære pauser og andre arytmiske episoder under PLATO udførte investigatorene Holter-monitorering i en undergruppe på knap 3000 patienter, hvoraf ca. 2000 havde optagelser i såvel den akutte fase af deres AKS som efter én måned. Den primære variabel af interesse var forekomsten af ventrikulære pauser på ≥ 3 sekunder. Der var flere patienter der havde ventrikulære pauser med ticagrelor (6,0 %) end med clopidogrel (3,5 %) i den akutte fase; og hhv. 2,2 % og 1,6 % efter 1 måned (se pkt. 4.4). Stigningen i ventrikulære pauser i den akutte fase af et AKS var mere udtalt for ticagrelor-patienter med symptomatisk hjerteinsufficiens i anamnesen (9,2 % *versus* 5,4 % af patienter uden anamnestisk hjerteinsufficiens. For clopidogrel-patienter var forholdet 4,0 % af dem med *versus* 3,6 % af dem uden hjerteinsufficiens i anamnesen). Denne ubalance forekom ikke efter en måned: 2,0 % *versus* 2,1 % af ticagrelor patienter henholdsvis med og uden hjerteinsufficiens i anamnesen, og 3,8 % *versus* 1,4 % med clopidogrel. Der var ingen uønskede kliniske konsekvenser forbundet med denne ubalance (herunder anlæggelse af pacemaker) hos denne patientpopulation.

PEGASUS-studiet (myokardieinfarkt i anamnesen)

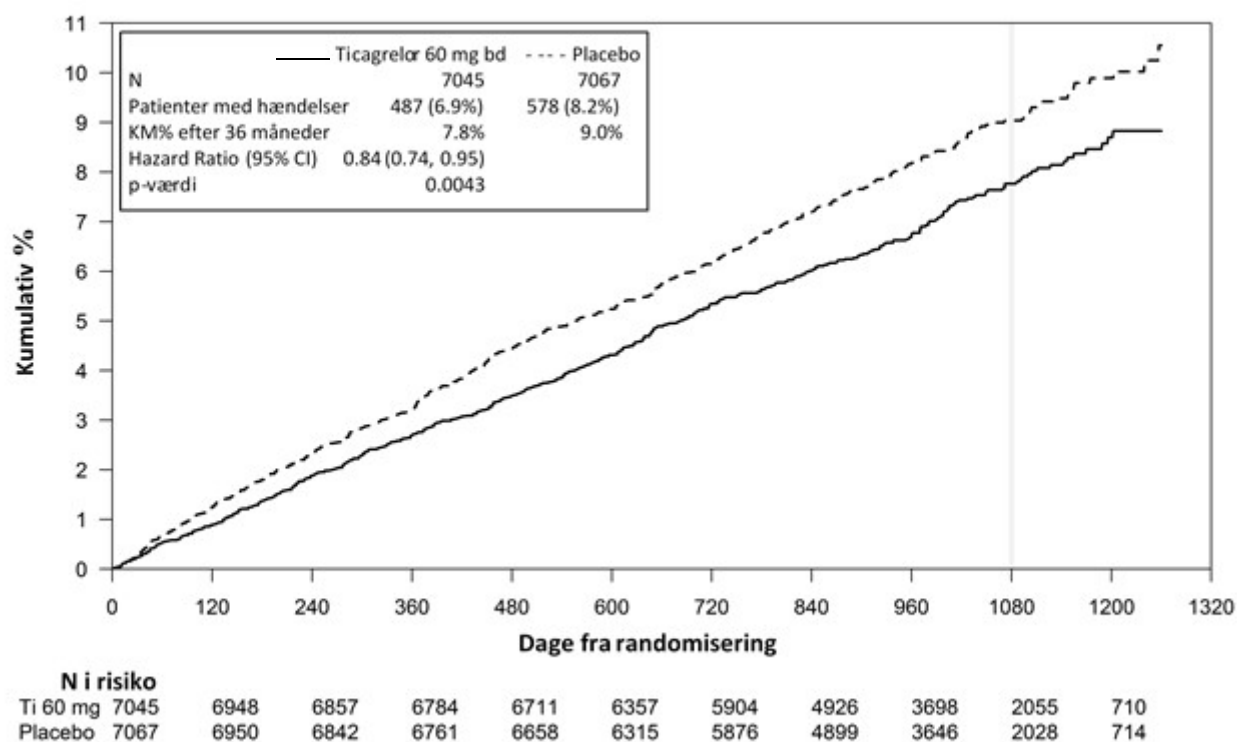
PEGASUS TIMI-54-studiet var et randomiseret, hændelsesdrevet, dobbeltblindet, placebokontrolleret, internationalt multicenterstudie med parallelgrupper med 21.162 deltagende patienter. Studiet skulle vurdere forebyggelse af aterotrombotiske hændelser, hvor ticagrelor blev givet i 2 doser (enten 90 mg to gange dagligt eller 60 mg to gange dagligt) i kombination med en lav dosis ASA (75-150 mg), sammenlignet med ASA-behandling alene til patienter med tidligere MI og yderligere risikofaktorer for aterotrombose.

Patienterne var egnede til at deltage, hvis de var 50 år eller derover, tidligere havde haft MI (1 til 3 år før randomisering) og havde mindst én af følgende risikofaktorer for aterotrombose: alder ≥ 65 år, diabetes mellitus med behov for medicin, et andet tidligere MI, evidens for multikar-CAD eller kronisk nedsat nyrefunktion, der ikke er i slutstadiet.

Patienterne var uegnede, hvis der var planlagt anvendelse af en P2Y₁₂-receptorantagonist, dipyridamol, cilostazol eller behandling med antikoagulantia under studiet; hvis de havde en blødningsforstyrrelse eller tidligere iskæmisk apopleksi eller intrakraniell blødning, en tumor i centralnervesystemet eller en intrakraniell vaskulær abnormitet; hvis de havde haft gastrointestinal blødning inden for de foregående 6 måneder eller gennemgået større operationer inden for de foregående 30 dage.

Klinisk virkning

Figur 2 - Analyse af det primære kliniske sammensatte endepunkt for CV-dødsfald, MI og apopleksi (PEGASUS)



Tabel 5 - Analyse af primære og sekundære endepunkter for virkning (PEGASUS)

	Ticagrelor 60 mg to gange dagligt +ASA N = 7045			ASA alene N = 7067		<i>p</i> -værdi
Karakteristika	Patienter med hændelser	KM %	HR (95% CI)	Patienter med hændelser	KM %	
Primært endepunkt						
Sammensat endepunkt CV-dødsfald/MI/ apopleksi	487 (6,9 %)	7,8 %	0,84 (0,74, 0,95)	578 (8,2 %)	9,0 %	0,0043 (s)
CV-dødsfald	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	0,0676
MI	285 (4,0 %)	4,5 %	0,84 (0,72, 0,98)	338 (4,8 %)	5,2 %	0,0314
Apopleksi	91 (1,3 %)	1,5 %	0,75 (0,57, 0,98)	122 (1,7 %)	1,9 %	0,0337

	Ticagrelor 60 mg to gange dagligt +ASA N = 7045			ASA alene N = 7067		<i>p</i> -værdi
Karakteristika	Patienter med hændelser	KM %	HR (95% CI)	Patienter med hændelser	KM %	
Sekundært endepunkt						
CV-dødsfald	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	-
Dødsfald af alle årsager	289 (4,1 %)	4,7 %	0,89 (0,76, 1,04)	326 (4,6 %)	5,2 %	-

Hazard ratio og p-værdier er beregnet separat for ticagrelor *versus* ASA-behandling alene ud fra Cox proportional hazards-model med behandlingsgruppe som den eneste forklarende variabel.

KM-procentdel beregnet efter 36 måneder.

Bemærk: antallet af første hændelser for komponenterne CV-dødsfald, MI og apopleksi er det faktiske antal af første hændelser for hver komponent og adderer ikke op til antallet af hændelser i det sammensatte endepunkt.

(s) Indikerer statistisk signifikans.

CI = Konfidensinterval; CV = Kardiiovaskulær; HR = Hazard ratio; KM = Kaplan-Meier; MI = Myokardieinfarkt; N = Antal patienter.

Både behandling med ticagrelor 60 mg to gange dagligt og 90 mg to gange dagligt i kombination med ASA havde bedre effekt end ASA alene til forebyggelse af aterotrombotiske hændelser (sammensat endepunkt: CV-dødsfald, MI og apopleksi) med en konsistent behandlingseffekt over hele studieperioden og gav en 16 % RRR og 1,27 % ARR for ticagrelor 60 mg og en 15 % RRR og 1,19 % ARR for ticagrelor 90 mg.

Selvom virkningsprofilen for 90 mg og 60 mg var ens er der evidens for, at den lavere dosis har en bedre tolerance- og sikkerhedsprofil i forbindelse med risiko for blødning og dyspnø. Derfor anbefales kun Brilique 60 mg to gange dagligt administreret sammen med ASA til forebyggelse af aterotrombotiske hændelser (CV-dødsfald, MI og apopleksi) til patienter med tidligere MI og en høj risiko for at udvikle en aterotrombotisk hændelse.

I forhold til ASA alene reducerede ticagrelor 60 mg to gange dagligt signifikant det primære sammensatte endepunkt for CV-dødsfald, MI og apopleksi. Hver af disse komponenter bidrog til reduktionen i det primære sammensatte endepunkt (CV-dødsfald 17 % RRR, MI 16 % RRR og apopleksi 25 % RRR).

RRR for det sammensatte endepunkt fra 1 til 360 dage (17 % RRR) og fra 361 dage og derover (16 % RRR) var ens. Der er begrænsede data om virkning og sikkerhed for ticagrelor ud over 3 års udvidet behandling.

Der var ingen beviser for fordele (ingen reduktion af det primære sammensatte endepunkt for CV-død, MI og apopleksi, men en stigning i *major bleeding*) når ticagrelor 60 mg to gange dagligt blev givet til klinisk stabile patienter >2 år fra MI eller mere end et år efter seponering af tidligere behandling med en ADP-receptorhæmmer (se også pkt. 4.2).

Klinisk sikkerhed

Ticagrelor 60 mg seponeredes hyppigere på grund af blødning og dyspnø hos patienter på >75 år end hos yngre patienter (interval: 23-31 %) med en forskel *versus* placebo, der var større end 10 % (42 % *versus* 29 % hos patienter >75 år).

Pædiatrisk population

I et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie med parallelgrupper (HESTIA 3) blev 193 pædiatriske patienter (i alderen 2 til under 18 år) med seglcellesygdom randomiseret til at få enten placebo eller ticagrelor i doser på 15 mg til 45 mg to gange dagligt afhængigt af legemsvægt. Ticagrelor gav en median trombocythæmning på 35 % før dosering og 56 % 2 timer efter dosering ved steady state.

Sammenlignet med placebo var der ingen behandlingsfordel ved ticagrelor i forhold til hyppigheden af vaso-okklusive kriser.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Brilique i alle undergrupper af den pædiatriske population med akut koronart syndrom (AKS) og myokardieinfarkt (MI) i anamnesen (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ticagrelor udviste lineær farmakokinetik og eksponering for ticagrelor, og den aktive metabolit (AR-C124910XX) er omtrent dosisproportional op til 1260 mg.

Absorption

Absorptionen af ticagrelor er hurtig med en gennemsnitlig t_{\max} på ca. 1,5 time. Dannelsen af den vigtigste cirkulerende metabolit AR-C124910XX (også aktiv) fra ticagrelor er hurtig med en median t_{\max} på ca. 2,5 timer. Efter en oral enkeltdosis af ticagrelor 90 mg til fastende raske forsøgspersoner er C_{\max} 529 ng/ml og AUC 3451 ng*h/ml. Metabolit/stamform-forholdet er 0,28 for C_{\max} og 0,42 for AUC. Farmakokinetikken for ticagrelor og AR-C124910XX hos patienter med MI i anamnesen svarede generelt til farmakokinetikken for AKS-populationen. På baggrund af en farmakokinetisk populationsanalyse af PEGASUS-studiet var median ticagrelor C_{\max} 391 ng/ml og AUC var 3801 ng*t/ml ved steady state for ticagrelor 60 mg. For ticagrelor 90 mg var C_{\max} 627 ng/ml og AUC var 6255 ng*t/ml ved steady state.

Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed af ticagrelor blev estimeret til at være 36 %. Indtagelse af et måltid med højt fedtindhold resulterede i en 21 % forøgelse af ticagrelors AUC og en 22 % reduktion af den aktive metabolits C_{\max} , men havde ingen indvirkning på ticagrelors C_{\max} eller AUC for den aktive metabolit. Disse små ændringer betragtes kun som havende minimal klinisk signifikans, og ticagrelor kan derfor gives med eller uden mad. Ticagrelor samt den aktive metabolit er P-gp-substrater.

Biotilgængeligheden af ticagrelor og de aktive metabolitter for knuste tabletter, blandet i vand, givet oralt eller administreret gennem en nasogastrisk sonde ned til maven, er sammenlignelig med biotilgængeligheden af de hele filmovertrukne tabletter med hensyn til AUC og C_{\max} . Den initiale eksposition (0,5-1 time efter dosering) af knuste ticagrelor-tabletter blandet i vand var højere sammenlignet med hele tabletter, hvorefter koncentrationsprofilerne overordnet var identiske (2 til 48 timer).

Fordeling

Steady state-distributionsvolumen for ticagrelor er 87,5 l. Ticagrelor og den aktive metabolit er i udstrakt grad bundet til humant plasmaprotein (>99,0 %).

Biotransformation

CYP3A4 er det vigtigste enzym ansvarligt for metaboliseringen af ticagrelor og dannelsen af den aktive metabolit, og deres interaktion med andre CYP3A-substrater spænder fra aktivering til hæmning.

Ticagrelors vigtigste metabolit er AR-C124910XX, som også er aktiv vurderet ud fra *in vitro*-binding til trombocyt P2Y₁₂ ADP-receptoren. Den systemiske eksponering for den aktive metabolit er ca. 30-40 % af den, der opnås for ticagrelor.

Elimination

Den primære udskillelsesvej for ticagrelor er via metabolisme i leveren. Ved administration af radioaktivt mærket ticagrelor genfindes gennemsnitligt ca. 84 % af radioaktiviteten (57,8 % i fæces, 26,5 % i urin). Genfindning af ticagrelor og den aktive metabolit i urin var begge mindre end 1 % af dosen. Den primære eliminationsvej for den aktive metabolit er mest sandsynligt via galdesekretion. Den gennemsnitlige $t_{1/2}$ var ca. 7 timer for ticagrelor og 8,5 timer for den aktive metabolit.

Særlige populationer

Ældre

Der sås højere eksponeringer for ticagrelor (ca. 25 % for både C_{\max} og AUC) og den aktive metabolit hos ældre forsøgspersoner (≥ 75 år) AKS-patienter sammenlignet med yngre forsøgspersoner. Disse forskelle anses ikke for klinisk signifikante (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Der er begrænsede tilgængelige data for børn med seglcellesygdom (se pkt. 4.2 og 5.1).

I HESTIA 3-studiet blev patienter i alderen 2 til under 18 år, som vejede ≥ 12 til ≤ 24 kg, > 24 til ≤ 48 kg og > 48 kg, givet ticagrelor som pædiatriske dispergible 15 mg tabletter i doser på henholdsvis 15, 30 og 45 mg to gange dagligt. På baggrund af den populationsfarmakokinetiske analyse varierede det gennemsnitlige AUC fra 1 095 ng*t/ml til 1 458 ng*t/ml, og det gennemsnitlige C_{\max} varierede fra 143 ng/ml til 206 ng/ml ved steady state.

Køn

Der sås højere eksponeringer for ticagrelor og den aktive metabolit hos kvinder sammenlignet med mænd. Forskellene anses ikke for klinisk signifikante.

Nedsat nyrefunktion

Eksponeringen for ticagrelor var ca. 20 % lavere og eksponeringen for den aktive metabolit var ca. 17 % højere hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion.

Hos patienter i hæmodialyse med nyresygdom i slutstadiet var AUC og C_{\max} af ticagrelor 90 mg, administreret på en dag uden dialyse, 38 % og 51 % højere, sammenlignet med personer med normal nyrefunktion. En tilsvarende stigning i eksponeringen blev observeret, da ticagrelor blev administreret umiddelbart før dialyse (henholdsvis 49 % og 61 %), hvilket viser, at ticagrelor ikke er dialyserbar. Eksponering af den aktive metabolit steg i mindre grad (AUC 13-14 % og C_{\max} 17-36 %). Inhiberingen af ticagrelors blodpladeaggregering (IPA) var uafhængig af dialyse hos patienter med nyresygdom i slutstadiet og lignede den hos personer med normal nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

C_{\max} og AUC for ticagrelor var hhv. 12 % og 23 % højere hos patienter med mildt nedsat leverfunktion sammenlignet med tilsvarende raske forsøgspersoner, men IPA-effekten af ticagrelor var ens for de to grupper. Der er ikke behov for nogen dosisjustering for patienter med let nedsat leverfunktion. Ticagrelor er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion, og der er ingen farmakokinetisk information om patienter med moderat nedsat leverfunktion. Hos patienter, der havde moderat eller alvorlig stigning i en eller flere leverfunktionstests ved *baseline*, var ticagrelor-plasmakoncentrationer gennemsnitligt ens eller lidt højere i sammenligning med dem, der ikke havde *baseline-forhøjelser*. Der anbefales ikke dosisjustering hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

Etnicitet

Patienter af asiatisk afstamning havde en 39 % højere gennemsnitlig biotilgængelighed sammenlignet med kaukasiske patienter. Patienter, der selv opfatter sig som negroide, havde en 18 % lavere biotilgængelighed af ticagrelor sammenlignet med kaukasiske patienter, og i kliniske farmakologistudier var eksponeringen (C_{\max} og AUC) for ticagrelor hos japanske forsøgspersoner ca. 40 % (20 % efter justering for kropsvægt) højere end hos kaukasiske forsøgspersoner. Eksponeringen hos patienter, der selv opfatter sig som latinamerikanske, var tilsvarende den hos kaukasiske patienter.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data for ticagrelor og dens vigtigste metabolit har ikke påvist uacceptable risici for bivirkninger hos mennesker. Dette baseres på konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet ved enkeltdosis og gentagne doseringer samt genotoksisk potentiale.

Der blev observeret gastrointestinal irritation hos flere dyrearter ved klinisk relevante eksponeringsniveauer (se pkt. 4.8).

Ticagrelor i høje doser til hunrotter viste en øget incidens af uterine tumorer (adenokarcinomer) og en øget incidens af leveradenomer. De uterine tumorers mekanisme er sandsynligvis hormonforstyrrelser, som kan føre til tumorer hos rotter. Mekanismen bag leveradenomer skyldes sandsynligvis gnaverspecifik enzyminduktion i leveren. Derfor synes de karcinogene fund ikke relevante for mennesker.

Der blev hos rotter set mindre udviklingsanomalier ved en for moderen toksisk dosis (sikkerhedsmargin på 5,1). Der blev hos kaniner set en ganske lille forsinkelse i hepatisk modenhed og skeletudvikling hos fostre fra moderdyr på høj dosis uden en indikation af toksicitet hos moderen (sikkerhedsmargin på 4,5).

Studier med rotter og kaniner har vist reproduktionstoksicitet med let nedsat øgning af moderens legemsvægt, reduceret neonatal levedygtighed og fødselsvægt samt forsinket vækst. Ticagrelor gav uregelmæssige cyklusser (hovedsageligt forlængede cyklusser) hos hunrotter, men påvirkede ikke den overordnede fertilitet hos han- og hunrotter. Farmakokinetikstudier, der blev foretaget med radioaktivt mærket ticagrelor, har vist, at stamstoffet og dets metabolitter udskilles i mælken hos rotter (se pkt. 4.6).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Mannitol (E421)

Calciumhydrogenphosphatdihydrat

Magnesiumstearat (E470b)

Natriumstivelsesglycolat type A

Hydroxypropylcellulose (E463)

Tabletovertræk

Talcum

Titandioxid (E171)

Jernoxid, gul (E172)

Macrogol 400

Hypromellose (E464)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

- PVC-PVDC/Al gennemsigtige blisterkort (med sol/måne-symbol) a 10 tabletter i æsker med 60 tabletter (6 blisterkort) og 180 tabletter (18 blisterkort).

- PVC-PVDC/Al gennemsigtige kalender-blisterkort (med sol/måne-symbol) a 14 tabletter i æsker med 14 tabletter (1 blisterkort), 56 tabletter (4 blisterkort) og 168 tabletter (12 blisterkort).
- PVC-PVDC-Al perforerede, gennemsigtige blisterkort med enkeltdoseringer a 10 tabletter i æsker med 100x1 tabletter (10 blisterkort).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/655/001-006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 3. december 2010

Dato for seneste fornyelse: 17. juli 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Brilique 90 mg smeltetabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver smeltetablet indeholder 90 mg ticagrelor.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Smeltetabletter.

Runde, flade, hvide til svagt lyserøde tabletter med skrå kanter, præget med "90" over "TI" på den ene side og glat på den anden.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Brilique, der administreres sammen med acetylsalicylsyre (ASA), er indiceret til forebyggelse af atherotrombotiske hændelser hos voksne patienter med

- akut koronar syndrom (AKS) eller
- myokardieinfarkt (MI) i anamnesen og en høj risiko for at udvikle en atherotrombotisk hændelse (se pkt. 4.2 og 5.1)

4.2 Dosering og administration

Dosering

Patienter, der tager Brilique, skal også dagligt tage en lav vedligeholdelsesdosis af ASA 75-150 mg, medmindre det udtrykkeligt er kontraindiceret.

Akut koronar syndrom

Brilique-behandling skal indledes med en enkelt 180 mg mætningsdosis (to tabletter på hver 90 mg) og derefter fortsættes med 90 mg to gange dagligt. Det anbefales at behandle med Brilique 90 mg i 12 måneder hos AKS-patienter, medmindre seponering er klinisk indiceret (se pkt. 5.1).

Seponering af ASA kan overvejes efter 3 måneder hos patienter med AKS, som har gennemgået en perkutan koronar intervention (PCI-procedure), og som har en øget risiko for blødning. I det tilfælde fortsættes ticagrelor som enkeltstof til trombocythæmmende behandling i 9 måneder (se pkt. 4.4).

Myokardieinfarkt i anamnesen

Brilique 60 mg to gange dagligt er den anbefalede dosis når en forlænget behandling er nødvendig til patienter med tidligere MI for mindst et år siden og en høj risiko for en atherotrombotisk hændelse (se pkt. 5.1). Behandlingen kan indledes uden afbrydelse som fortsættelse af behandlingen efter den indledende et-årsbehandling med Brilique 90 mg eller anden behandling med en adenosindifosfat (ADP)-receptorhæmmer hos AKS-patienter, der har høj risiko for en atherotrombotisk hændelse. Behandlingen kan også indledes i op til 2 år fra MI, eller inden for et år efter ophør af tidligere behandling med ADP-receptorhæmmer. Der er begrænsede data om virkning og sikkerhed af ticagrelor ud over 3 års udvidet behandling.

Hvis der er behov for et skift, skal første dosis af Brilique administreres 24 timer efter sidst indgivne dosis af den foregående antitrombotiske behandling.

Glemt dosis

Afbrydelser af behandlingen skal også undgås. En patient, der springer en dosis Brilique over, må kun tage én tablet (næste dosis) på det planlagte doseringstidspunkt.

Specielle populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig for ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med nyreinsufficiens (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Ticagrelor er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion, og dets anvendelse til disse patienter er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3). Der er kun begrænset information tilgængelig om patienter med moderat nedsat leverfunktion. Dosisjustering anbefales ikke, men ticagrelor bør anvendes med forsigtighed (se pkt 4.4 og 5.2). Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Ticagrelors sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der er ingen relevant brug af ticagrelor hos børn med seglcellesygdom (se pkt. 5.1 og 5.2).

Administration

Til oral anvendelse.

Brilique kan administreres med eller uden mad.

Smeltetabletterne kan anvendes som et alternativ til Brilique 90 mg filmovertrukne tabletter til patienter, der har svært ved at sluge tabletterne hele, eller for hvem der er en præference for smeltetabletter. Tabletten skal placeres på tungen, hvor den hurtigt vil dispergeres i spyttet. Den kan derefter synkes med eller uden vand (se afsnit 5.2). Tabletten kan også dispergeres i vand og administreres via en nasogastrisk sonde (CH8 eller større). Det er vigtigt at skylle den nasogastriske sonde igennem med vand efter indgivelse af blandingen. En 60 mg smeltetablet forefindes ikke.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 (se pkt. 4.8).
- Aktiv patologisk blødning
- Intrakraniell blødning i anamnesen (se pkt. 4.8).
- Svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).
- Samtidig administration af ticagrelor og stærke CYP3A4-hæmmere (f.eks. ketoconazol, clarithromycin, nefazodon, ritonavir og atazanavir), da det kan medføre en væsentlig stigning i eksponeringen af ticagrelor (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Blødningsrisiko

Brugen af ticagrelor hos patienter med kendt øget risiko for blødning afvejes mod fordelene ved forebyggelse af aterosklerotiske hændelser (se pkt. 4.8 og 5.1). Hvis ticagrelor er klinisk indiceret, skal det bruges med forsigtighed hos følgende patientgrupper:

- Patienter med blødningstendens (f.eks. som følge af nyligt traume, nylig operation, koagulationsforstyrrelser, aktiv eller nylig gastrointestinal blødning) eller som har en øget risiko for traume. Brugen af ticagrelor er kontraindiceret hos patienter med aktiv patologisk blødning, hos patienter med intrakraniell blødning i anamnesen og hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

- Patienter med samtidig administration af lægemidler, der kan øge blødningsrisikoen (f.eks. non-steroide antiinflammatoriske stoffer (NSAID), orale antikoagulantia og/eller fibrinolytika) inden for 24 timer fra dosering af ticagrelor.

I to randomiserede kontrollerede studier (TICO og TWILIGHT) hos patienter med AKS, som havde gennemgået en PCI-procedure med en medicin afgivende (drug-eluting) stent, har det vist sig, at seponering af ASA efter 3 måneder med trombocythæmmende kombinationsbehandling med ticagrelor og ASA (DAPT) og fortsættelse med ticagrelor som enkeltstof til trombocythæmmende behandling (SAPT) i henholdsvis 9 og 12 måneder reducerer risikoen for blødning uden nogen observeret øget risiko for alvorlige kardiovaskulære bivirkninger (MACE) sammenlignet med DAPT. Beslutningen om at seponere ASA efter 3 måneder og fortsætte med ticagrelor som enkeltstof til trombocythæmmende behandling i 9 måneder hos patienter med øget risiko for blødning skal baseres på en klinisk vurdering, idet der tages højde for risikoen for blødning i forhold til risikoen for trombotiske hændelser (se pkt. 4.2).

Trombocyttransfusion reverterede ikke den trombocyt funktionshæmmende virkning af ticagrelor hos raske frivillige, og det er ikke sandsynligt, at det vil have klinisk gavn hos patienter med blødninger. Da samtidig administration af ticagrelor og desmopressin ikke reducerede den normale (standardiserede) blødningstid, er det usandsynligt, at desmopressin vil være effektivt til behandling af kliniske blødningshændelser (se pkt. 4.5).

Antifibrinolytisk behandling (aminokapronsyre eller Cyklokapron) og/eller rekombinant faktor VIIa-behandling kan øge hæmostase. Ticagrelor kan genoptages, når årsagen til blødningen er blevet identificeret og kontrolleret.

Operation

Patienterne skal rådes til at oplyse læger og tandlæger om, at de tager ticagrelor, før planlægning af kirurgi, og før de begynder at anvende ny medicin.

Hos PLATO-patienter, der fik foretaget koronar bypassoperation (CABG), havde ticagrelor flere blødninger end clopidogrel, når behandlingen blev seponeret inden for et døgn før indgrebet, men samme incidens af større blødninger sammenlignet med clopidogrel efter seponering af behandlingen to eller flere dage før indgrebet (se pkt. 4.8). For patienter, der skal have foretaget elektiv kirurgi, og hvor en trombocythæmmende effekt ikke ønskes, skal ticagrelor seponeres 5 dage før operationen (se pkt. 5.1).

Patienter med tidligere iskæmisk apopleksi

AKS-patienter med tidligere iskæmisk apopleksi kan behandles med ticagrelor i op til 12 måneder (PLATO-studiet).

I PEGASUS blev patienter med MI i anamnesen med tidligere iskæmisk apopleksi ikke inkluderet. På grund af manglende data frarådes behandling ud over et år derfor til disse patienter.

Nedsat leverfunktion

Anvendelsen af ticagrelor er kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.3). Der er begrænset erfaring med ticagrelor til patienter med moderat nedsat leverfunktion, og derfor bør der udvises forsigtighed ved disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

Patienter med risiko for bradykardi-hændelser

Holter EKG-overvågning har vist en øget frekvens af overvejende asymptomatiske ventrikulære pauser ved behandling med ticagrelor sammenlignet med clopidogrel. Patienter med øget risiko for bradykardi-hændelser (f.eks. patienter uden en pacemaker som har syg sinus-knude, 2. eller 3. grads AV-blok eller bradykardi-relateret synkope) var udelukket fra hovedstudierne, der vurderede sikkerheden og effekt af ticagrelor. Som følge af begrænset klinisk erfaring skal ticagrelor anvendes med forsigtighed hos disse patienter (se pkt. 5.1).

Der skal desuden udvises forsigtighed, når ticagrelor administreres samtidig med lægemidler, der er kendt for at inducere bradykardi. Der var dog ingen evidens af klinisk signifikante bivirkninger i PLATO-studiet efter samtidig administration af et eller flere lægemidler, der er kendt for at inducere bradykardi (f.eks. 96 % betablokkere, 33 % calciumantagonister (diltiazem og verapamil) og 4 % digoxin) (se pkt. 4.5).

Et Holter-monitorerings-substudie i PLATO viste, at flere patienter havde ventrikulære pauser ≥ 3 sekunder med ticagrelor end med clopidogrel i den akutte fase af deres akutte koronare syndrom (AKS). Stigningen i Holter-påviste ventrikulære pauser med ticagrelor var større hos patienter med kronisk hjersteinsufficiens (CHF) end hos den samlede studiepopulation i den akutte fase af AKS, men ikke efter en måneds behandling med ticagrelor eller i forhold til clopidogrel. Der sås ingen uønskede kliniske konsekvenser forbundet med disse forstyrrelser (inklusive synkope eller indsættelse af pacemaker) hos denne patientpopulation (se pkt. 5.1).

Bradyarytmiske bivirkninger og AV-blok er blevet rapporteret efter markedsføring hos patienter, der tager ticagrelor (se pkt. 4.8), primært hos patienter med AKS, hvor iskæmisk hjertesygdom og samtidig medicin, der nedsætter hjerterefrekvensen eller påvirker ledningen i hjertet, er potentielle konfoundere. Patientens kliniske tilstand og samtidig medicinering bør vurderes som potentielle årsager før justering af behandlingen.

Dyspnø

Dyspnø blev indberettet hos patienter, der blev behandlet med ticagrelor. Dyspnø er i reglen af mild til moderat styrke og forsvinder ofte uden behov for seponering af behandlingen. Patienter med astma/kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) kan have en øget absolut risiko for at få dyspnø under behandling med ticagrelor. Ticagrelor bør anvendes med forsigtighed hos patienter med en anamnese med astma og/eller KOL. Virkningsmekanismen kendes ikke. Hvis en patient rapporterer ny, langvarig eller forværret dyspnø, skal dette undersøges fuldt ud, og hvis dyspnøen ikke tolereres, skal behandling med ticagrelor stoppes. Se pkt. 4.8 for yderligere information.

Central søvnapnø

Central søvnapnø, herunder Cheyne-Stokes respiration, er rapporteret efter markedsføring hos patienter, der tager ticagrelor. Hvis der er mistanke om central søvnapnø, skal yderligere klinisk vurdering overvejes.

Kreatininhøjelser

Kreatininniveauerne kan blive forhøjet under behandling med ticagrelor. Mekanismen er endnu ikke forklaret. Nyrefunktionen bør kontrolleres ifølge rutinemæssig medicinsk praksis. Hos patienter med AKS anbefales det, at nyrefunktionen også undersøges én måned efter behandlingsstart med ticagrelor, idet der udvises særlig opmærksomhed hos patienter ≥ 75 år, patienter med moderat/alvorligt nedsat nyrefunktion samt hos patienter, der er i samtidig behandling med en angiotensin II-receptorantagonist (ARB).

Forhøjet urinsyre

Hyperurikæmi kan opstå under behandling med ticagrelor (se pkt. 4.8). Der skal udvises forsigtighed ved patienter med en anamnese med hyperurikæmi eller podagra. Som en sikkerhedsforanstaltning frarådes brugen af ticagrelor hos patienter med urinsyre-nefropati.

Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)

Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) er meget sjældent rapporteret ved brug af ticagrelor. Det er karakteriseret ved trombocytopeni og mikroangiopatisk hæmolytisk anæmi forbundet med enten neurologiske fund, nyresvigt eller feber. TTP er en potentielt fatal tilstand, der kræver hurtig behandling, herunder plasmaferese.

Interferens med trombocytfunktionstest til diagnosticering af heparininduceret trombocytopeni (HIT)

I heparin-induceret trombocytaktivering (HIPA) test, der bliver anvendt til at diagnosticere HIT, aktiverer anti-trombocytfaktor 4/heparin-antistoffer i patientserum trombocytter fra raske donorer ved tilstedeværelse af heparin.

Der er rapporteret om falsk negative resultater i en trombocytfunktionstest (herunder, men måske ikke begrænset til HIPA-test) for HIT hos patienter, der får indgivet ticagrelor. Dette er relateret til den inhibering, som ticagrelor i patientens serum/plasma udøver på P2Y₁₂-receptoren på de raske donortrombocyter i testen. Oplysninger om samtidig behandling med ticagrelor er påkrævet for at fortolke HIT-trombocytfunktionstests.

Hos patienter, der har udviklet HIT, skal benefit/risk ved fortsat behandling med ticagrelor vurderes under hensyntagen til både den protrombotiske tilstand af HIT og den øgede risiko for blødning ved samtidig antikoagulationsbehandling og behandling med ticagrelor.

Andet

Baseret på et forhold observeret i PLATO mellem vedligeholdelsesdosis af ASA og relativ effekt af ticagrelor sammenlignet med clopidogrel bør ticagrelor ikke administreres samtidig med høje vedligeholdelsesdoser af ASA (>300 mg) (se pkt. 5.1).

Præmatur seponering

Præmatur seponering af en antitrombotisk behandling, herunder Brilique, kan resultere i øget risiko for kardiovaskulært (CV) dødsfald, MI eller apopleksi som følge af patientens tilgrundliggende sygdom. Præmatur seponering af behandling skal derfor undgås.

Natrium

Brilique indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Ticagrelor er primært et CYP3A4-substrat og en svag CYP3A4-hæmmer. Ticagrelor er desuden et P-glykoprotein (P-gp) substrat og en svag P-gp-hæmmer og kan øge eksponeringen for P-gp-substrater.

Lægemidlers og andre produkters indvirkning på ticagrelor

CYP3A4-hæmmere

- *Stærke CYP3A4-hæmmere* - Samtidige administration af ketoconazol og ticagrelor øgede ticagrelors C_{max} og AUC svarende til hhv. 2,4 gange og 7,3 gange. C_{max} og AUC for den aktive metabolit blev reduceret med hhv. 89 % og 56 %. Andre stærke hæmmere af CYP3A4 (clarithromycin, nefazodon, ritonavir og atazanavir) kan forventes at have en lignende virkning, og derfor er samtidig brug af stærke CYP3A4-hæmmere og ticagrelor kontraindiceret (se pkt. 4.3).
- *Moderate CYP3A4-hæmmere* - Samtidig administration af diltiazem og ticagrelor øgede ticagrelors C_{max} med 69 % og AUC 2,7 gange og reducerede den aktive metabolits C_{max} med 38 %. AUC var uændret. Ticagrelor havde ingen indvirkning på diltiazem-plasmaniveauerne. Andre moderate CYP3A4-hæmmere (f.eks. amprenavir, aprepitant, erythromycin og fluconazol) forventes at have en lignende virkning og kan også administreres samtidig med ticagrelor.
- Der blev observeret en 2-fold stigning i ticagreloreksponeringen efter daglig indtagelse af større mængder grapefrugtjuice (3 x 200 ml). Øget eksponering af denne størrelse forventes ikke at være klinisk relevant for størstedelen af patienterne.

CYP3A4-induktorer

Samtidig administration af rifampicin og ticagrelor reducerede ticagrelors C_{max} og AUC med hhv. 73 % og 86 %. C_{max} for den aktive metabolit var uændret, og AUC blev reduceret med 46 %. Andre CYP3A-induktorer (f.eks. phenytoin, carbamazepin og phenobarbital) forventes også at reducere eksponeringen for ticagrelor. Samtidig administration af ticagrelor og potente CYP3A-induktorer kan nedsætte eksponeringen for ticagrelor og dets virkning og derfor frarådes samtidig brug af CYP3A-induktorer og ticagrelor.

Ciclosporin (P-gp- og CYP3A4-hæmmer)

Samtidig administration af ciclosporin (600 mg) og ticagrelor øgede ticagrelors C_{\max} og AUC svarende til hhv. 2,3 gange og 2,8 gange. AUC for den aktive metabolit blev øget med 32 % og C_{\max} blev reduceret med 15 % ved tilstedeværelse af ciclosporin.

Der foreligger ingen data om samtidig anvendelse af ticagrelor og andre aktive stoffer, der også er potente P-gp-hæmmere og moderate CYP3A4-hæmmere (f.eks. verapamil og quinidin), der kan øge eksponeringen for ticagrelor. Hvis samtidig behandling ikke kan undgås, tilrådes forsigtighed.

Andre

Kliniske farmakologiske interaktionsstudier viste, at samtidig administration af ticagrelor og heparin, enoxaparin og ASA eller desmopressin ikke havde nogen indvirkning på ticagrelors eller den aktive metabolits farmakokinetik eller på ADP-induceret trombocyttaggregation sammenlignet med ticagrelor alene. Hvis det er klinisk indiceret, tilrådes forsigtighed ved anvendelse af lægemidler, der ændrer hæmostasen, i kombination med ticagrelor.

Der er observeret en forsinket og reduceret eksponering for orale P2Y₁₂-inhibitorer, herunder ticagrelor og dets aktive metabolit, hos patienter med AKS, som blev behandlet med morfin (35 % reduktion i ticagreloreksponering). Denne interaktion kan være forbundet med nedsat gastrointestinal motilitet og gælder for andre opioider. Den kliniske relevans er ukendt, men data indikerer potentiale for nedsat virkning af ticagrelor hos patienter, der får ticagrelor og morfin samtidig. Hos patienter med AKS, hvor morfin ikke kan seponeres og hvor hurtig P2Y₁₂-inhibering anses for afgørende, kan det overvejes at anvende en parenteral P2Y₁₂-inhibitor.

Indvirkning af ticagrelor på andre lægemidler

Lægemidler der metaboliseres af CYP3A4

- *Simvastatin* - Samtidig administration af ticagrelor og simvastatin øgede simvastatins C_{\max} med 81 % og AUC med 56 % og øgede simvastatinsyres C_{\max} med 64 % og AUC med 52 % med nogle enkeltstående forøgelser svarende til det dobbelte og tredobbelte. Samtidig administration af ticagrelor og simvastatindoser på mere end 40 mg dagligt kan forårsage simvastatinbivirkninger og skal vejes op mod potentielle fordele. Simvastatin havde ingen indvirkning på ticagrelor-plasmaniveauerne. Ticagrelor kan have en lignende indvirkning på lovastatin. Ticagrelor bør ikke anvendes samtidig med doser af simvastatin eller lovastatin over 40 mg.
- *Atorvastatin* - Samtidig administration af atorvastatin og ticagrelor øgede atorvastatinsyrens C_{\max} med 23 % og AUC med 36 %. Der blev observeret lignende forøgelser af AUC og C_{\max} for alle atorvastatinsyremetabolitter. Disse forøgelser betragtes ikke som klinisk signifikante.
- En sammenlignelig virkning på andre statiner, der metaboliseres af CYP3A4, kan ikke udelukkes. Patienter i PLATO, der fik ticagrelor, anvendte forskellige statiner, uden at dette blev sat i forbindelse med sikkerhedsproblemer ved statin hos de 93 % i PLATO-kohorten, der tog disse lægemidler.

Ticagrelor er en mild CYP3A4-hæmmer. Ticagrelor bør ikke administreres samtidig med CYP3A4-substrater med snævert terapeutisk indeks (f.eks. cisaprid eller sekalealkaloide), da ticagrelor kan øge eksponeringen for disse lægemidler.

P-gp-substrater (herunder digoxin, ciclosporin)

Samtidig administration af ticagrelor øgede digoxins C_{\max} med 75 % og AUC med 28 %. De laveste gennemsnitlige digoxin-niveauer blev øget med omkring 30 % ved samtidig administration af ticagrelor med nogle enkeltstående maksimum-stigninger til det dobbelte. Der var ingen indvirkning på C_{\max} og AUC for ticagrelor og dets aktive metabolit under forekomst af digoxin. Relevant klinisk og/eller laboratoriemæssig monitorering anbefales derfor, når der gives P-gp-afhængige lægemidler med et snævert terapeutisk indeks såsom digoxin samtidig med ticagrelor.

Ticagrelor havde ingen indvirkning på ciclosporins blodkoncentration. Ticagrelors virkning på andre P-gp-substrater er ikke blevet undersøgt.

Lægemidler der metaboliseres af CYP2C9

Samtidig administration af ticagrelor og tolbutamid resulterede ikke i en ændring af plasmaniveauerne for de to lægemidler, hvilket indikerer at ticagrelor ikke er en CYP2C9-hæmmer og med stor sandsynlighed ikke vil ændre den CYP2C9-medierede metabolisme af lægemidler som warfarin og tolbutamid.

Rosuvastatin

Ticagrelor kan påvirke den renale udskillelse af rosuvastatin og øge risikoen for akkumulering af rosuvastatin. Selvom den nøjagtige mekanisme ikke er kendt, førte samtidig brug af ticagrelor og rosuvastatin i nogle tilfælde til nedsat nyrefunktion, øget niveau af kreatinfosfokinase og rabdomyolyse.

P-piller

Samtidig administration af ticagrelor og levonorgestrel og ethinylestradiol øgede ethinylestradiols eksponering med ca. 20 %, men ændrede ikke farmakokinetikken for levonorgestrel. Der forventes ingen klinisk relevant indvirkning på p-pillers virkning, når levonorgestrel og ethinylestradiol administreres samtidig med Brilique.

Lægemidler, der er kendt for at inducere bradykardi

På grund af observationer af hovedsagelig asymptomatiske ventrikulære pauser og bradykardi bør der udvises forsigtighed i forbindelse med samtidig administration af ticagrelor og lægemidler, der vides at inducere bradykardi (se pkt. 4.4). Der var imidlertid ingen evidens af klinisk signifikante bivirkninger i PLATO-studiet efter samtidig administration af ét eller flere lægemidler, kendt for at inducere bradykardi (f.eks. 96 % betablokkere, 33 % calciumantagonister diltiazem og verapamil og 4 % digoxin).

Anden samtidig behandling

I kliniske studier blev ticagrelor ofte administreret sammen med ASA, syrepumpehæmmere, statiner, betablokkere, angiotensinkonverterende enzymhæmmere (ACE-hæmmere) og angiotensin II-receptorantagonister efter behov for samtidige sygdomme gennem længere tid og ligeledes sammen med heparin, lavmolekylært heparin og intravenøse GpIIb/IIIa-hæmmere i kortere tid (se pkt. 5.1). Der er ikke observeret evidens for klinisk signifikante uønskede interaktioner med disse lægemidler.

Samtidig administration af ticagrelor og heparin, enoxaparin eller desmopressin påvirkede ikke P-aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT), aktiveret koagulationstid eller faktor Xa-analyser. På grund af potentiel farmakodynamiske interaktioner tilrådes dog forsigtighed under samtidig administration af ticagrelor og lægemidler, der vides at ændre hæmostasen.

På grund af rapporter om kutane blødningsabnormiteter i forbindelse med SSRI (f.eks. paroxetin, sertralin og citalopram) rådes til forsigtighed ved samtidig administration af SSRI og ticagrelor, da dette kan øge risikoen for blødning.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med ticagrelor for at undgå graviditet.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af ticagrelor til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Ticagrelor bør ikke anvendes under graviditeten.

Amning

De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at ticagrelor og dets aktive metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer). En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke

udelukkes. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med ticagrelor seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Ticagrelor havde ingen indvirkning på fertiliteten hos han- og hundyr i dyreforsøg (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ticagrelor påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Tilfælde af svimmelhed og forvirring er indberettet under behandling med ticagrelor. Patienter, der oplever disse symptomer, skal derfor være forsigtige, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Ticagrelors sikkerhedsprofil er blevet vurderet i to store fase 3-effektundersøgelser (PLATO og PEGASUS), der omfatter mere end 39.000 patienter (se pkt. 5.1).

I PLATO var der en højere forekomst af seponering hos patienter, der fik ticagrelor, på grund af bivirkninger end for clopidogrel (7,4 % *versus* 5,4 %). I PEGASUS var der en højere forekomst af seponering hos patienter, der fik ticagrelor, på grund af bivirkninger i sammenligning med ASA-behandling alene (16,1 % for ticagrelor 60 mg med ASA *versus* 8,5 % for ASA-behandling alene). De mest almindeligt indberettede bivirkninger hos patienter, der blev behandlet med ticagrelor, var blødning og dyspnø (se pkt. 4.4).

Bivirkninger i tabelform

Følgende bivirkninger er identificeret i studier med ticagrelor eller indberettet efter markedsføringen af ticagrelor (tabel 1).

Bivirkningerne er anført efter MedDRA-systemorganklasse (SOC). Inden for hver SOC er bivirkningerne opstillet efter frekvenskategori. Hyppigheden er opdelt i følgende kategorier: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældent ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1. Bivirkninger, efter hyppighed og systemorganklasse (SOC)

SOC	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
<i>Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)</i>			Tumorblødninger ^a	
<i>Blod og lymfesystem</i>	Blødning i forbindelse med blodsygdomme ^b			Trombotisk trombocytopenisk purpura ^c
<i>Immunsystemet</i>			Overfølsomhed inklusive angioødem ^c	
<i>Metabolisme og ernæring</i>	Hyperurikæmi ^d	Podagra/Urinsyre gigt		
<i>Psykiske forstyrrelser</i>			Konfusion	

SOC	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
<i>Nervesystemet</i>		Svimmelhed, synkope, hovedpine	Intrakraniel blødning ^m	
<i>Øjne</i>			Øjenblødning ^e	
<i>Øre og labyrint</i>		Vertigo	Øreblødning	
<i>Hjerte</i>				Bradyarytmi, AV-blok ^c
<i>Vaskulære sygdomme</i>		Hypotension		
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>	Dyspnø	Hæmoptyse ^f		
<i>Mave-tarm-kanalen</i>		Gastrointestinal blødning ^g , diarré, kvalme, dyspepsi, obstipation	Retroperitoneal blødning	
<i>Hud og subkutane væv</i>		Subkutan eller dermal blødning ^h , udslæt, pruritus		
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>			Muskelblødning ^r	
<i>Nyrer og urinveje</i>		Blødning fra urinvejene ^j		
<i>Det reproduktive system og mammae</i>			Blødninger i det reproduktive system ^k	
<i>Undersøgelser</i>		Forhøjet serum-kreatinin ^d		
<i>Traumer, forgiftninger og behandlings-komplikationer</i>		Blødning post procedure, Traumatiske blødninger ^l		

^a f.eks. blødning fra blærecancer, mavecancer, tarmcancer

^b f.eks. øget risiko for blå mærker, spontane hæmatomer, hæmoragisk diatese

^c Identifieret efter markedsføring

^d Frekvenser fra laboratorieobservationer (Urinsyretestigninger til >øvre normalgrænse fra *baseline* under eller inden for referenceområde. Kreatininstigninger på >50 % fra *baseline*.) og ikke summarisk frekvens af bivirkningsindberetning.

^e f.eks. konjunktival, retinal, intraokulær blødning

^f f.eks. epistaksis, hæmoptyse

^g f.eks. gingival blødning, rektal blødning, blødende gastrisk ulcus

^h f.eks. ekkymose, blødning i huden, petekkier

ⁱ f.eks. hæmartrose, muskelblødning

^j f.eks. hæmaturi, hæmoragisk cystitis

^k f.eks. vaginal blødning, hæmatospermi, postmenopausal blødning

^l f.eks. kontusion, traumatisk hæmatom, traumatisk blødning

^m dvs. spontan, procedurerelateret eller traumatisk intrakraniell blødning

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Blødning

Blødningsfund i PLATO

Det samlede resultat for blødningshyppigheder i PLATO-studiet er vist i tabel 2.

Tabel 2 – Analyse af samlede blødningshændelser, Kaplan-Meier-estimer efter 12 måneder (PLATO)

	Ticagrelor 90 mg to gange dagligt N=9235	Clopidogrel N=9186	p-værdi*
PLATO Total Major	11,6	11,2	0,4336
PLATO Major Fatal/Life-Threatening	5,8	5,8	0,6988
Non-CABG PLATO Major	4,5	3,8	0,0264
Non-Procedural PLATO Major	3,1	2,3	0,0058
PLATO Total Major + Minor	16,1	14,6	0,0084
Non-Procedural PLATO Major + Minor	5,9	4,3	<0,0001
TIMI-defined Major	7,9	7,7	0,5669
TIMI-defined Major + Minor	11,4	10,9	0,3272

Definition af blødningskategorier:

Major Fatal/Life-threatening Bleed: Klinisk åbenbar med en reduktion på >50 g/l af hæmoglobin eller ≥ 4 infunderede erytrocytenheder; eller fatal; eller intrakranielt; eller intraperikardiel med hjertetamponade; eller med hypovolæmisk shock eller svær hypotension, der kræver pressorstoffer eller operation.

Major Other: Klinisk åbenbar med en reduktion på 30-50 g/l af hæmoglobin eller 2-3 infunderede erytrocytenheder eller svært invaliderende.

Minor Bleed: Kræver medicinsk intervention for at stoppe eller behandle blødningen.

TIMI Major Bleed: Klinisk åbenbar med en reduktion på >50 g/l af hæmoglobin eller intrakranielt blødning.

TIMI Minor Bleed: Klinisk åbenbar med en reduktion på 30-50 g/l af hæmoglobin.

*p-værdi beregnet fra Cox proportional hazards-model med behandlingsgruppe som den eneste forklarende variabel.

Ticagrelor og clopidogrel adskilte sig ikke med hensyn til hyppighed af PLATO *Major Fatal/Life-threatening bleeding*, PLATO *total Major bleeding*, TIMI *Major bleeding* eller TIMI *Minor bleeding* (Tabel 2). Der forekom dog flere kombinerede *Major + Minor bleedings* iht. PLATO med ticagrelor sammenlignet med clopidogrel. Der var få patienter i PLATO, der havde letale blødninger: 20 (0,2 %) for ticagrelor og 23 (0,3 %) for clopidogrel (se pkt. 4.4).

Hverken alder, køn, vægt, etnicitet, geografisk region, samtidige sygdomme, samtidig behandling eller anamnese, herunder tidligere apopleksi og transitorisk iskæmisk attack, kunne forudsige de samlede eller *non-procedurale* PLATO *Major bleeding*. Der kunne derfor ikke identificeres en særlig risikogruppe for nogen kategorier af blødninger.

Koronar bypass-relateret (CABG) blødning:

42 % af de 1584 patienter (12 % af kohorten) i PLATO, der fik foretaget koronar bypassoperation (CABG), fik en PLATO *Major Fatal/Life-threatening bleeding* uden forskel behandlingsgrupperne imellem. Der forekom letal koronar bypass-blødning hos 6 patienter i hver behandlingsgruppe (se pkt. 4.4).

Ikke koronar-bypass (non-CABG)-relateret blødning og ikke-procedurerelateret blødning:

Der var ingen forskel ticagrelor og clopidogrel imellem mht. non-CABG PLATO-defineret *Major Fatal/Life-threatening bleeding*, mens PLATO-definerede *Total Major*, *TIMI Major* og *TIMI Major + Minor bleeding* var mere almindelige med ticagrelor. Ligeledes forekom der, når alle procedurerelaterede blødninger blev fjernet, flere blødninger med ticagrelor end med clopidogrel (tabel 2). Behandlingsophør som følge af ikke-procedurerelateret blødning var mere almindelig for ticagrelor (2,9 %) end for clopidogrel (1,2 %; $p < 0,001$).

Intrakranielt blødning:

Der var flere intrakranielle ikke-procedurerelaterede blødninger med ticagrelor (n=27 blødninger hos 26 patienter, 0,3 %) end med clopidogrel (n=14 blødninger, 0,2 %), hvoraf 11 blødninger med ticagrelor og 1 med clopidogrel var letale. Der var ingen forskel i det samlede antal letale blødninger.

Blødningsfund i PEGASUS

Det samlede resultat af blødningshændelser i PEGASUS-studiet er vist i tabel 3.

Tabel 3 – Analyse af samlede blødningshændelser, Kaplan-Meier-estimer efter 36 måneder (PEGASUS)

	Ticagrelor 60 mg to gange dagligt + ASA N=6958		ASA alene N=6996	
Sikkerhedsendepunkter	KM%	Hazard Ratio (95% KI)	KM%	p-værdi
TIMI-definerede blødningskategorier				
TIMI Major	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	<0,0001
Fatal	0,3	1,00 (0,44, 2,27)	0,3	1,0000
ICH	0,6	1,33 (0,77, 2,31)	0,5	0,3130
Anden TIMI Major	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	<0,0001
TIMI Major eller Minor	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	<0,0001
TIMI Major eller Minor eller kræver lægehjælp	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	<0,0001
PLATO-definerede blødningskategorier				
PLATO Major	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	<0,0001
Fatal/Life-threatening	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	<0,0001
Other PLATO Major	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	<0,0001
PLATO Major or Minor	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	<0,0001

Bleeding category definitions:

TIMI Major: Fatal blødning ELLER en intrakraniell blødning ELLER klinisk åbenlys tegn på blødning forbundet med fald i hæmoglobin (Hgb) på ≥ 50 g/l, eller når Hgb ikke er tilgængelig, et fald i hæmatokrit (Hct) på 15 %.

Fatal: En blødningshændelse, der fører direkte til dødsfald inden for 7 dage.

ICH: Intrakraniell blødning.

Anden TIMI Major: Ikke-fatal ikke- ICH TIMI Major bleeding.

TIMI Minor: Klinisk åbenlys med 30-50 g/l fald i hæmoglobin.

TIMI, der kræver lægehjælp: Kræver intervention, ELLER medfører hospitalsindlæggelse, ELLER foranlediger vurdering.

PLATO Major Fatal/life-threatening: Fatal blødning, ELLER en intrakraniell blødning, ELLER intraperikardiel med hjertetamponade, ELLER med hypovolæmisk shock eller svær hypotension, der kræver pressorstoffer/inotroper eller operation ELLER klinisk åbenlys med >50 g/l fald i hæmoglobin eller ≥ 4 infunderede erytrocytenheder.

PLATO Major Other: Signifikant invaliderende, ELLER klinisk åbenlys med 30-50 g/l fald i hæmoglobin, ELLER 2-3 infunderede erytrocytenheder.

PLATO Minor: Kræver medicinsk intervention for at stoppe eller behandle blødninger.

I PEGASUS var *TIMI Major bleeding* for ticagrelor 60 mg to gange dagligt højere end for ASA alene. Der blev ikke set nogen øget blødningsrisiko for letal blødning og kun en mindre stigning blev observeret i intrakranielle blødninger i sammenligning med ASA-behandling alene. Der var få letale blødningshændelser i studiet, 11 (0,3 %) for ticagrelor 60 mg og 12 (0,3 %) for ASA-behandling alene. Den observerede øgede risiko for *TIMI Major bleeding* med ticagrelor 60 mg skyldtes primært en højere frekvens af andre *TIMI Major bleedings* på grund af hændelser i den gastrointestinale SOC.

Øgede blødningsmønstre svarende til *TIMI Major* blev set for blødningskategorierne *TIMI Major* eller *Minor* og *PLATO Major* og *PLATO Major* eller *Minor* (se tabel 3). Afbrydelse af behandlingen på grund af blødning var mest almindeligt med ticagrelor 60 mg i forhold til ASA-behandling alene (henholdsvis 6,2 % og 1,5 %). Størstedelen af disse blødninger var mindre alvorlige (klassificeret som *TIMI*, der kræver lægehjælp), f.eks. epistaksis, blå mærker og hæmatomer.

Blødningsprofilen for ticagrelor 60 mg var konsistent over flere prædefinerede undergrupper (f.eks. efter alder, køn, vægt, etnicitet, geografisk region, samtidige sygdomme, samtidig behandling og anamnese) for *TIMI Major*, *TIMI Major* eller *Minor* og *PLATO Major* blødningshændelser.

Intrakraniel blødning:

Spontane intrakranielle blødninger blev rapporteret i samme størrelsesorden for ticagrelor 60 mg og for ASA-behandling alene (n=13, 0,2 % i begge behandlingsgrupper). Traumatiske og procedurerelaterede intrakranielle blødninger viste en mindre stigning ved behandling med ticagrelor 60 mg, (n=15, 0,2 %) sammenlignet med ASA-behandling alene (n=10, 0,1 %). Der var 6 letale intrakranielle blødninger med ticagrelor 60 mg og 5 letale intrakranielle blødninger med ASA-behandling alene. Forekomsten af intrakraniel blødning var lav i begge behandlingsgrupper på trods af den signifikante comorbiditet og CV-risikofaktorer i studiepopulationen.

Dyspnø

Der er blevet rapporteret om dyspnø, en fornemmelse af kortåndethed, hos patienter, som blev behandlet med ticagrelor. Der blev i *PLATO* rapporteret bivirkninger med dyspnø (dyspnø, dyspnø under hvile, dyspnø ved anstrengelse, paroxysmal natlig dyspnø og natlig dyspnø) sammenlagt hos 13,8 % af de patienter, der blev behandlet med ticagrelor, og hos 7,8 % af de patienter, der blev behandlet med clopidogrel. Hos 2,2 % af de patienter, der tog ticagrelor og hos 0,6 %, der tog clopidogrel anså investigatorerne dyspnøen for at være kausalt forbundet til behandlingen i *PLATO*-studiet, og få tilfælde var alvorlige (0,14 % ticagrelor; 0,02 % clopidogrel), (se pkt. 4.4). De hyppigst rapporterede symptomer af dyspnø var milde til moderate i styrke og de fleste blev rapporteret som enkelte episoder tidligt efter behandlingsstart.

I sammenligning med clopidogrel kan patienter med astma/KOL, som behandles med ticagrelor, have en øget risiko for at få ikke-alvorlig dyspnø (3,29 % ticagrelor *versus* 0,53 % clopidogrel) og alvorlig dyspnø (0,38 % ticagrelor *versus* 0,00 % clopidogrel). I absolutte termer var risikoen højere end i den samlede *PLATO*-population. Ticagrelor bør anvendes med forsigtighed til patienter med astma og/eller KOL i anamnesen (se pkt. 4.4).

Omkring 30 % af episoderne gik over af sig selv inden for 7 dage. *PLATO* omfattede patienter med *baseline* kongestivt hjertesvigt, KOL eller astma; det var mere sandsynligt, at disse patienter, og de ældre, indberettede dyspnø. Ved ticagrelor afbrød 0,9 % af patienterne studielægmidlet på grund af dyspnø sammenlignet med 0,1 %, der fik clopidogrel. Den højere frekvens af dyspnø med ticagrelor er ikke forbundet med ny eller forværret hjerte- eller lungesygdom (se pkt. 4.4). Ticagrelor påvirker ikke tests af lungefunktionen.

I *PEGASUS* blev der rapporteret dyspnø hos 14,2 % af de patienter, der tog ticagrelor 60 mg to gange dagligt og hos 5,5 % af de patienter, der kun tog ASA. Ligesom i *PLATO* var de fleste indberettede tilfælde af dyspnø lette til moderate i styrke (se pkt. 4.4). De patienter, som rapporterede dyspnø havde en tendens til at være ældre og med en hyppigere frekvens af dyspnø, CHF, KOL eller astma ved *baseline*.

Undersøgelser

Forhøjet urinsyre: I *PLATO* steg serum-urinsyre til mere end den øvre normalgrænse hos 22 % af de patienter, der fik ticagrelor, sammenlignet med 13 % af de patienter, der fik clopidogrel. De tilsvarende tal for *PEGASUS* var 9,1 %, 8,8 % og 5,5 % for henholdsvis ticagrelor 90 mg, 60 mg og placebo. Den gennemsnitlige urinsyre steg ca. 15 % på ticagrelor sammenlignet med ca. 7,5 % på clopidogrel, og faldt efter behandlingen blev stoppet til ca. 7 % på ticagrelor, mens der ikke blev set noget fald for clopidogrel. I *PEGASUS* blev der observeret en reversibel stigning i de gennemsnitlige urinsyreniveauer i serum på 6,3 % og 5,6 % for henholdsvis ticagrelor 90 mg og 60 mg, sammenlignet

med et 1,5 % fald i placebogruppen. I PLATO var hyppigheden af podagra 0,2 % for ticagrelor vs 0,1 % for clopidogrel. De tilsvarende tal for urinsyreigt/podagra i PEGASUS var 1,6 %, 1,5 % og 1,1 % for henholdsvis ticagrelor 90 mg, 60 mg og placebo.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Ticagrelor er veltolereret i enkeltdoser på op til 900 mg. Gastrointestinal toksicitet var dosis-begrænsende i et studie, der undersøgte en enkelt stigende dosis. Andre klinisk betydningsfulde bivirkninger, der kan forekomme ved overdosering, inkluderer dyspnø og ventrikulære pauser (se pkt. 4.8).

I tilfælde af en overdosis kan ovennævnte potentielle bivirkninger opstå, og EKG-monitorering bør overvejes.

Der er i øjeblikket ingen kendt antidot til at reversere virkningen af ticagrelor, og ticagrelor er ikke dialyserbart (se pkt. 5.2). Behandling af overdosering skal følge lokal medicinsk standardpraksis. Den forventede virkning af for høj dosering med ticagrelor er, at den blødningsrisiko, der er forbundet med trombocythæmning, vil vare længere. Det er ikke sandsynligt, at trombocytinfusion vil have klinisk gavn hos patienter med blødninger (se pkt. 4.4). Der skal i tilfælde af blødning tages andre relevante understøttende forholdsregler.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Trombocytfunctions hæmmende midler ekskl. heparin, ATC-kode: B01AC24

Virkningsmekanisme

Brilique indeholder ticagrelor, som tilhører den kemiske gruppe CPTP (cyklopentyltriazolpyrimidiner), som er en oral direkte virkende, selektiv og reversibelt bindende P2Y₁₂-receptorantagonist, der hindrer ADP-medieret P2Y₁₂-afhængig trombocytaktivering og -aggregation. Ticagrelor hindrer ikke ADP-binding, men når det er bundet til P2Y₁₂-receptoren, forhindrer det ADP-induceret signaltransduktion. Eftersom trombocytter deltager i initieringen og/eller udviklingen af trombotiske komplikationer ved aterosklerotisk sygdom, er hæmning af trombocytfunktionen vist at reducere risikoen for CV-hændelser såsom død, MI og apopleksi.

Ticagrelor øger tillige de lokale endogene adenosinniveauer ved at hæmme den equilibrative nukleosidtransportør -1 (ENT-1).

Det er påvist, at ticagrelor forstærker følgende adenosininducerede virkninger hos raske forsøgspersoner og hos patienter med akut koronart syndrom: vasodilatation (målt som stigning i den koronare blodgennemstrømning hos raske forsøgspersoner og patienter med akut koronart syndrom; hovedpine), hæmning af trombocytfunktion (i humant fuldblod *in vitro*) og dyspnø. En forbindelse mellem de observerede adenosin-stigninger og de kliniske resultater (f.eks. morbiditet-mortalitet) er dog ikke blevet fuldstændigt klarlagt.

Farmakodynamisk virkning

Start på virkning

Hos patienter med stabil koronararteriesygdom (CAD) i ASA-behandling udviste ticagrelor en hurtigt indsættende farmakologisk virkning, hvilket blev påvist ud fra en gennemsnitlig IPA (inhibition of

platelet aggregation) for ticagrelor på omkring 41 % en halv time efter en 180 mg mætningsdosis, en maksimal IPA på 89 % 2 til 4 timer efter dosering; denne blev fastholdt i 2-8 timer. 90 % af patienterne havde en endelig påvirkning af IPA på >70 % 2 timer efter dosering.

Ophør af virkning

Hvis der er planlagt en koronar bypass-operation, vil der være en øget blødningsrisiko med ticagrelor sammenlignet med clopidogrel, når behandlingen afbrydes mindre end 96 timer inden proceduren.

Data vedr. skift

Et skift fra clopidogrel 75 mg til ticagrelor 90 mg to gange dagligt resulterer i en absolut IPA-stigning på 26,4 %, og et skift fra ticagrelor til clopidogrel resulterer i en absolut IPA-reduktion på 24,5 %. Patienter kan skiftes fra clopidogrel til ticagrelor, uden at hæmningen af trombocytfunktionen afbrydes (se pkt. 4.2).

Klinisk virkning og sikkerhed

Den kliniske evidens for virkning og sikkerhed ved ticagrelor stammer fra to fase 3-studier:

- PLATO [PLAtelet Inhibition and Patient Outcomes]-studiet, en sammenligning mellem ticagrelor og clopidogrel, begge givet i kombination med ASA og anden standardbehandling.
- PEGASUS TIMI-54 [Prevention with Ticagrelor of Secondary Thrombotic Events in High-Risk Acute Coronary Syndrome Patients]-studiet, en sammenligning mellem ticagrelor kombineret med ASA og ASA-behandling alene.

PLATO-studiet (akut koronart syndrom)

PLATO-studiet omfattede 18.624 patienter, som henvendte sig inden for 24 timer efter debut af symptomer på ustabil angina (UA), non-ST-elevationsmyokardieinfarkt (NSTEMI) eller ST-elevationsmyokardieinfarkt (STEMI), og som indledningsvist blev behandlet med medicin eller fik en perkutan koronar intervention (PCI) eller en CABG.

Klinisk virkning

Baseret på dagligt brug af ASA viste ticagrelor 90 mg to gange dagligt sig at være bedre end clopidogrel 75 mg dagligt til at forebygge det sammensatte endepunkt for CV-dødsfald, MI eller apopleksi, hvor forskellen var forårsaget af CV-dødsfald og MI. Patienterne fik en mætningsdosis på 300 mg clopidogrel (evt. 600 mg, hvis de skulle have PCI) eller 180 mg ticagrelor.

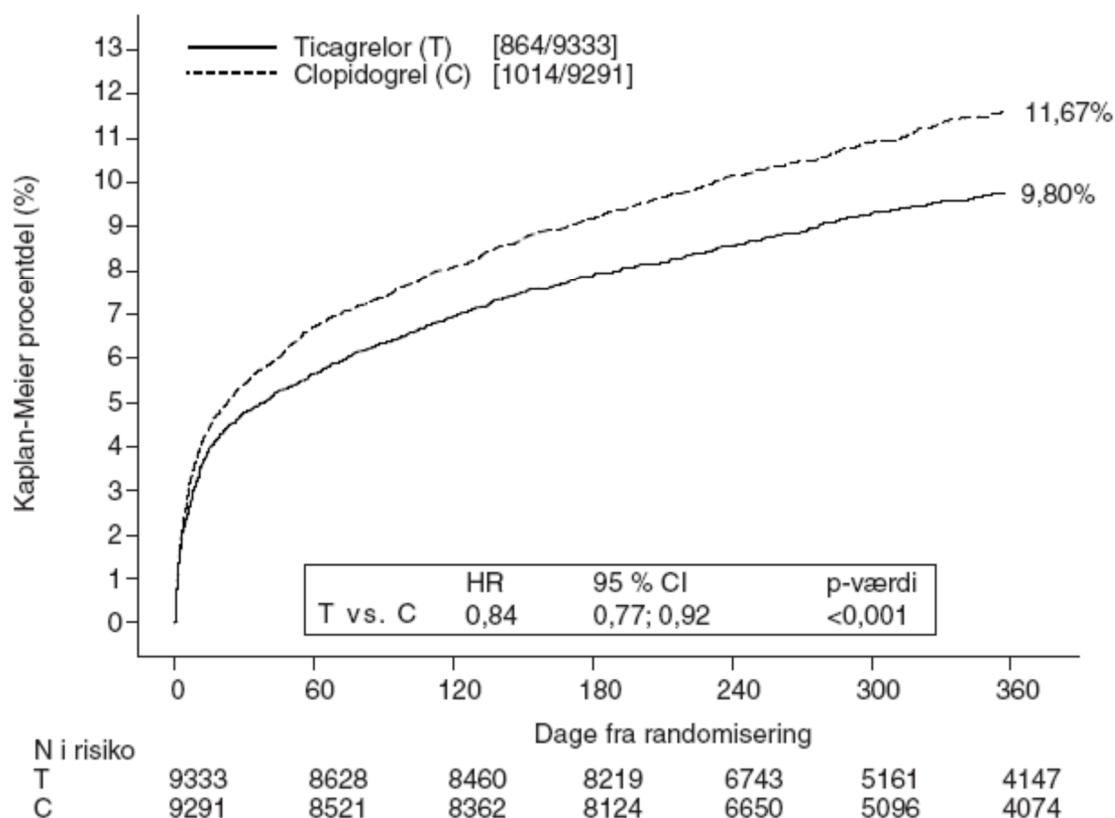
Resultatet viste sig tidligt (absolut risikoreduktion [ARR] på 0,6 % og relativ risikoreduktion [RRR] på 12 % efter 30 dage) med en konstant behandlingseffekt gennem hele den 12 måneders periode, hvilket gav en ARR på 1,9 % pr. år med en RRR på 16 %. Dette indikerer, at det er hensigtsmæssigt at behandle patienter med ticagrelor 90 mg to gange dagligt i 12 måneder (se pkt. 4.2). Ved at behandle 54 AKS-patienter med ticagrelor i stedet for clopidogrel forebygges 1 atherotrombotisk hændelse; ved at behandle 91 patienter forebygges 1 kardiovaskulært dødsfald (se figur 1 og tabel 4).

Effekten af behandling med ticagrelor i forhold til clopidogrel synes at være konsistent på tværs af mange undergrupper, herunder vægt; køn; anamnese med diabetes mellitus, transitorisk iskæmisk attack eller non-hæmoragisk apopleksi eller revaskularisering; samtidige behandlinger herunder hepariner, GpIIb/IIIa-hæmmere og syrepumpehæmmere (se pkt. 4.5); den endelige indeks-hændelsesdiagnose (STEMI, NSTEMI eller UA); og behandlingsmetode bestemt ved randomisering (invasiv eller medicinsk).

Der sås en svagt signifikant behandlingsinteraktion i forhold til region, hvorved hazard ratio (HR) for det primære endepunkt falder ud til fordel for ticagrelor i resten af verden men ikke i Nordamerika, hvor udfaldet er til fordel for clopidogrel i Nordamerika, som udgjorde ca. 10 % af den samlede undersøgte population (interaktion-p-værdi = 0,045). Eksplorative analyser tyder på en mulig forbindelse med ASA-dosis, således at der blev observeret reduceret effekt af ticagrelor med øgede ASA-doser. Kroniske daglige ASA-doser i kombination med ticagrelor bør være 75-150 mg (se pkt. 4.2 og 4.4).

Figur 1 viser den estimerede risiko for den første forekomst af en hændelse ved det sammensatte effekt-endepunkt.

Figur 1 – Analyse af det primære kliniske sammensatte endepunkt for CV-dødsfald, MI og apopleksi (PLATO)



Ticagrelor reducerede forekomsten af det primære sammensatte endepunkt sammenlignet med clopidogrel i både UA/NSTEMI- og STEMI-populationen (tabel 4). Således kan Brilique 90 mg to gange dagligt anvendes sammen med en lav dosis ASA til patienter med AKS (ustabil angina, non-ST-elevationsmyokardieinfarkt [NSTEMI] eller ST-elevationsmyokardieinfarkt [STEMI]). Dette inkluderer patienter, som er blevet medicinsk behandlet, og patienter, som har fået en perkutan koronar intervention (PCI) eller en koronar bypassoperation (CABG).

Tabel 4. Analyse af primære og sekundære endepunkter (PLATO)

	Ticagrelor 90 mg to gange dagligt (% patienter med hændelse) N=9333	Clopidogrel 75 mg én gang dagligt (% patienter med hændelse) N=9291	ARR^a (%/år)	RRR^a (95 % CI)	P-værdi
CV-dødsfald/MI (tavst MI undtaget) eller apopleksi	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Invasiv behandling planlagt	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Medicinsk behandling planlagt	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^d
CV-dødsfald	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
MI (tavst MI undtaget) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Apopleksi	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Mortalitet uanset årsag, MI (tavst MI undtaget) eller apopleksi	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
CV-dødsfald/MI i alt/apopleksi/SRI/RI/ TIA eller andre ATE ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Mortalitet uanset årsag	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^d
definitiv stenttrombose	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^d

^a ARR = absolut risikoreduktion; RRR = relativ risikoreduktion = (1-risikorate) x 100 %. En negativ RRR indikerer en stigning i relativ risiko.

^b Tavst MI undtaget.

^c SRI = alvorlig recidiverende iskæmi; RI = recidiverende iskæmi; TIA = transitorisk iskæmisk attack; ATE = arteriel trombotisk hændelse. MI i alt inkluderer tavst MI, -dato for hændelsen er sat til dato for opdagelse.

^d Nominel signifikansværdi; alle andre er formelt statistisk signifikante ifølge prædefinerede hierarkiske tests.

Genetisk PLATO-substudie

CYP2C19- og ABCB1-genotypebestemmelse af 10.285 patienter i PLATO muliggjorde en undersøgelse af sammenhæng mellem genotypegrupper og PLATO-resultater. At ticagrelor var bedre end clopidogrel til at reducere alvorlige CV-hændelser blev ikke signifikant påvirket af patienternes CYP2C19- eller ABCB1-genotype. I lighed med det overordnede PLATO-studie, var samlet PLATO Major Bleeding ikke forskellig ticagrelor og clopidogrel imellem, uanset CYP2C19- eller ABCB1-genotypen. Der sås en øgning i non-CABG PLATO Major Bleeding med ticagrelor sammenlignet med clopidogrel hos patienter med en eller flere CYP2C19-alleler med nedsat funktion, men på samme niveau som clopidogrel hos patienter uden alleler med funktionstab.

Kombineret virknings- og sikkerhedsprofil

En kombineret virknings- og sikkerhedsprofil (kardiovaskulære dødsfald, MI, apopleksi eller PLATO-defineret "Total Major" blødning) indikerer, at fordelene ved ticagrelors virkning sammenlignet med clopidogrels ikke udlignes af de alvorlige blødningshændelser (ARR 1,4 %, RRR 8 %, HR 0,92; p=0,0257) gennem 12 måneder efter AKS.

Klinisk sikkerhed

Holter-substudie

For at undersøge forekomsten af ventrikulære pauser og andre arytmiske episoder under PLATO udførte investigatorene Holter-monitorering i en undergruppe på knap 3000 patienter, hvoraf ca. 2000 havde optagelser i såvel den akutte fase af deres AKS som efter én måned. Den primære variabel af interesse var forekomsten af ventrikulære pauser på ≥ 3 sekunder. Der var flere patienter der havde ventrikulære pauser med ticagrelor (6,0 %) end med clopidogrel (3,5 %) i den akutte fase; og hhv. 2,2 % og 1,6 % efter 1 måned (se pkt. 4.4). Stigningen i ventrikulære pauser i den akutte fase af et AKS var mere udtalt for ticagrelor-patienter med symptomatisk hjerteinsufficiens i anamnesen (9,2 % *versus* 5,4 % af patienter uden anamnestisk hjerteinsufficiens. For clopidogrel-patienter var forholdet 4,0 % af dem med *versus* 3,6 % af dem uden hjerteinsufficiens i anamnesen). Denne ubalance forekom ikke efter en måned: 2,0 % *versus* 2,1 % af ticagrelor patienter henholdsvis med og uden hjerteinsufficiens i anamnesen, og 3,8 % *versus* 1,4 % med clopidogrel. Der var ingen uønskede kliniske konsekvenser forbundet med denne ubalance (herunder anlæggelse af pacemaker) hos denne patientpopulation.

PEGASUS-studiet (myokardieinfarkt i anamnesen)

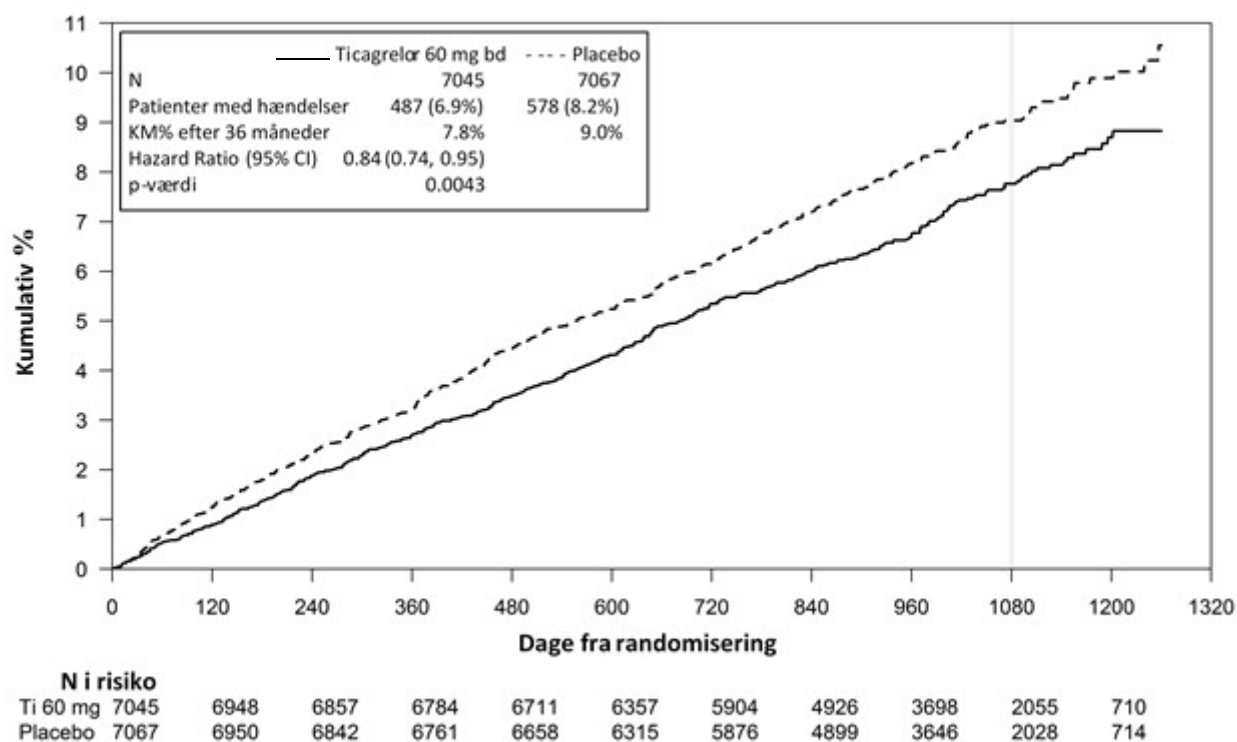
PEGASUS TIMI-54-studiet var et randomiseret, hændelsesdrevet, dobbeltblindet, placebokontrolleret, internationalt multicenterstudie med parallelgrupper med 21.162 deltagende patienter. Studiet skulle vurdere forebyggelse af aterotrombotiske hændelser, hvor ticagrelor blev givet i 2 doser (enten 90 mg to gange dagligt eller 60 mg to gange dagligt) i kombination med en lav dosis ASA (75-150 mg), sammenlignet med ASA-behandling alene til patienter med tidligere MI og yderligere risikofaktorer for aterotrombose.

Patienterne var egnede til at deltage, hvis de var 50 år eller derover, tidligere havde haft MI (1 til 3 år før randomisering) og havde mindst én af følgende risikofaktorer for aterotrombose: alder ≥ 65 år, diabetes mellitus med behov for medicin, et andet tidligere MI, evidens for multikar-CAD eller kronisk nedsat nyrefunktion, der ikke er i slutstadiet.

Patienterne var uegnede, hvis der var planlagt anvendelse af en P2Y₁₂-receptorantagonist, dipyridamol, cilostazol eller behandling med antikoagulantia under studiet; hvis de havde en blødningsforstyrrelse eller tidligere iskæmisk apopleksi eller intrakraniell blødning, en tumor i centralnervesystemet eller en intrakraniell vaskulær abnormitet; hvis de havde haft gastrointestinal blødning inden for de foregående 6 måneder eller gennemgået større operationer inden for de foregående 30 dage.

Klinisk virkning

Figur 2 - Analyse af det primære kliniske sammensatte endepunkt for CV-dødsfald, MI og apopleksi (PEGASUS)



Tabel 5 - Analyse af primære og sekundære endepunkter for virkning (PEGASUS)

	Ticagrelor 60 mg to gange dagligt +ASA N = 7045			ASA alene N = 7067		<i>p</i> -værdi
Karakteristika	Patienter med hændelser	KM %	HR (95% CI)	Patienter med hændelser	KM %	
Primært endepunkt						
Sammensat endepunkt CV-dødsfald/MI/ apopleksi	487 (6,9 %)	7,8 %	0,84 (0,74, 0,95)	578 (8,2 %)	9,0 %	0,0043 (s)
CV-dødsfald	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	0,0676
MI	285 (4,0 %)	4,5 %	0,84 (0,72, 0,98)	338 (4,8 %)	5,2 %	0,0314
Apopleksi	91 (1,3 %)	1,5 %	0,75 (0,57, 0,98)	122 (1,7 %)	1,9 %	0,0337

	Ticagrelor 60 mg to gange dagligt +ASA N = 7045			ASA alene N = 7067		<i>p</i> -værdi
Karakteristika	Patienter med hændelser	KM %	HR (95% CI)	Patienter med hændelser	KM %	
Sekundært endepunkt						
CV-dødsfald	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	-
Dødsfald af alle årsager	289 (4,1 %)	4,7 %	0,89 (0,76, 1,04)	326 (4,6 %)	5,2 %	-

Hazard ratio og p-værdier er beregnet separat for ticagrelor *versus* ASA-behandling alene ud fra Cox proportional hazards-model med behandlingsgruppe som den eneste forklarende variabel.

KM-procentdel beregnet efter 36 måneder.

Bemærk: antallet af første hændelser for komponenterne CV-dødsfald, MI og apopleksi er det faktiske antal af første hændelser for hver komponent og adderer ikke op til antallet af hændelser i det sammensatte endepunkt.

(s) Indikerer statistisk signifikans.

CI = Konfidensinterval; CV = Kardiiovaskulær; HR = Hazard ratio; KM = Kaplan-Meier; MI = Myokardieinfarkt; N = Antal patienter.

Både behandling med ticagrelor 60 mg to gange dagligt og 90 mg to gange dagligt i kombination med ASA havde bedre effekt end ASA alene til forebyggelse af aterotrombotiske hændelser (sammensat endepunkt: CV-dødsfald, MI og apopleksi) med en konsistent behandlingseffekt over hele studieperioden og gav en 16 % RRR og 1,27 % ARR for ticagrelor 60 mg og en 15 % RRR og 1,19 % ARR for ticagrelor 90 mg.

Selvom virkningsprofilen for 90 mg og 60 mg var ens er der evidens for, at den lavere dosis har en bedre tolerance- og sikkerhedsprofil i forbindelse med risiko for blødning og dyspnø. Derfor anbefales kun Brilique 60 mg to gange dagligt administreret sammen med ASA til forebyggelse af aterotrombotiske hændelser (CV-dødsfald, MI og apopleksi) til patienter med tidligere MI og en høj risiko for at udvikle en aterotrombotisk hændelse.

I forhold til ASA alene reducerede ticagrelor 60 mg to gange dagligt signifikant det primære sammensatte endepunkt for CV-dødsfald, MI og apopleksi. Hver af disse komponenter bidrog til reduktionen i det primære sammensatte endepunkt (CV-dødsfald 17 % RRR, MI 16 % RRR og apopleksi 25 % RRR).

RRR for det sammensatte endepunkt fra 1 til 360 dage (17 % RRR) og fra 361 dage og derover (16 % RRR) var ens. Der er begrænsede data om virkning og sikkerhed for ticagrelor ud over 3 års udvidet behandling.

Der var ingen beviser for fordele (ingen reduktion af det primære sammensatte endepunkt for CV-død, MI og apopleksi, men en stigning i *major bleeding*) når ticagrelor 60 mg to gange dagligt blev givet til klinisk stabile patienter >2 år fra MI eller mere end et år efter seponering af tidligere behandling med en ADP-receptorhæmmer (se også pkt. 4.2).

Klinisk sikkerhed

Ticagrelor 60 mg seponeredes hyppigere på grund af blødning og dyspnø hos patienter på >75 år end hos yngre patienter (interval: 23-31 %) med en forskel *versus* placebo, der var større end 10 % (42 % *versus* 29 % hos patienter >75 år).

Pædiatrisk population

I et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie med parallelgrupper (HESTIA 3) blev 193 pædiatriske patienter (i alderen 2 til under 18 år) med seglcellesygdom randomiseret til at få enten placebo eller ticagrelor i doser på 15 mg til 45 mg to gange dagligt afhængigt af legemsvægt. Ticagrelor gav en median trombocythæmning på 35 % før dosering og 56 % 2 timer efter dosering ved steady state.

Sammenlignet med placebo var der ingen behandlingsfordel ved ticagrelor i forhold til hyppigheden af vaso-okklusive kriser.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Brilique i alle undergrupper af den pædiatriske population med akut koronart syndrom (AKS) og myokardieinfarkt (MI) i anamnesen (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ticagrelor udviste lineær farmakokinetik og eksponering for ticagrelor, og den aktive metabolit (AR-C124910XX) er omtrent dosisproportional op til 1260 mg.

Absorption

Absorptionen af ticagrelor er hurtig med en gennemsnitlig t_{\max} på ca. 1,5 time. Dannelsen af den vigtigste cirkulerende metabolit AR-C124910XX (også aktiv) fra ticagrelor er hurtig med en median t_{\max} på ca. 2,5 timer. Efter en oral enkeltdosis af ticagrelor 90 mg til fastende raske forsøgspersoner er C_{\max} 529 ng/ml og AUC 3451 ng*h/ml. Metabolit/stamform-forholdet er 0,28 for C_{\max} og 0,42 for AUC. Farmakokinetikken for ticagrelor og AR-C124910XX hos patienter med MI i anamnesen svarede generelt til farmakokinetikken for AKS-populationen. På baggrund af en farmakokinetisk populationsanalyse af PEGASUS-studiet var median ticagrelor C_{\max} 391 ng/ml og AUC var 3801 ng*t/ml ved steady state for ticagrelor 60 mg. For ticagrelor 90 mg var C_{\max} 627 ng/ml og AUC var 6255 ng*t/ml ved steady state.

Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed af ticagrelor blev estimeret til at være 36 %. Indtagelse af et måltid med højt fedtindhold resulterede i en 21 % forøgelse af ticagrelors AUC og en 22 % reduktion af den aktive metabolits C_{\max} , men havde ingen indvirkning på ticagrelors C_{\max} eller AUC for den aktive metabolit. Disse små ændringer betragtes kun som havende minimal klinisk signifikans, og ticagrelor kan derfor gives med eller uden mad. Ticagrelor samt den aktive metabolit er P-gp-substrater.

Ticagrelor smeltetabletter, der er dispergeret i spyt og synkes uden vand eller er suspenderet i vand og administreres gennem en nasogastrisk sonde i maven, var bioækvivalente med filmovertrukne hele tabletter (AUC og C_{\max} inden for 80-125 % for ticagrelor og den aktive metabolit). Når smeltetabletten blev dispergeret i spyt og sunket med vand, var ticagrelors AUC ens, mens C_{\max} var omkring 15 % lavere end for den filmovertrukne tablet. Det er usandsynligt, at den bemærkede lille forskel i C_{\max} er af klinisk relevans.

Fordeling

Steady state-distributionsvolumen for ticagrelor er 87,5 l. Ticagrelor og den aktive metabolit er i udstrakt grad bundet til humant plasmaprotein (>99,0 %).

Biotransformation

CYP3A4 er det vigtigste enzym ansvarligt for metaboliseringen af ticagrelor og dannelsen af den aktive metabolit, og deres interaktion med andre CYP3A-substrater spænder fra aktivering til hæmning.

Ticagrelors vigtigste metabolit er AR-C124910XX, som også er aktiv vurderet ud fra *in vitro*-binding til trombocyt P2Y₁₂ ADP-receptoren. Den systemiske eksponering for den aktive metabolit er ca. 30-40 % af den, der opnås for ticagrelor.

Elimination

Den primære udskillelsesvej for ticagrelor er via metabolisme i leveren. Ved administration af radioaktivt mærket ticagrelor genfindes gennemsnitligt ca. 84 % af radioaktiviteten (57,8 % i fæces, 26,5 % i urin). Genfindning af ticagrelor og den aktive metabolit i urin var begge mindre end 1 % af dosen. Den primære eliminationsvej for den aktive metabolit er mest sandsynligt via galdesekretion. Den gennemsnitlige $t_{1/2}$ var ca. 7 timer for ticagrelor og 8,5 timer for den aktive metabolit.

Særlige populationer

Ældre

Der sås højere eksponeringer for ticagrelor (ca. 25 % for både C_{\max} og AUC) og den aktive metabolit hos ældre forsøgspersoner (≥ 75 år) AKS-patienter sammenlignet med yngre forsøgspersoner. Disse forskelle anses ikke for klinisk signifikante (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Der er begrænsede tilgængelige data for børn med seglcellesygdom (se pkt. 4.2 og 5.1).

I HESTIA 3-studiet blev patienter i alderen 2 til under 18 år, som vejede ≥ 12 til ≤ 24 kg, > 24 til ≤ 48 kg og > 48 kg, givet ticagrelor som pædiatriske dispergible 15 mg tabletter i doser på henholdsvis 15, 30 og 45 mg to gange dagligt. På baggrund af den populationsfarmakokinetiske analyse varierede det gennemsnitlige AUC fra 1 095 ng*t/ml til 1 458 ng*t/ml, og det gennemsnitlige C_{\max} varierede fra 143 ng/ml til 206 ng/ml ved steady state.

Køn

Der sås højere eksponeringer for ticagrelor og den aktive metabolit hos kvinder sammenlignet med mænd. Forskellene anses ikke for klinisk signifikante.

Nedsat nyrefunktion

Eksponeringen for ticagrelor var ca. 20 % lavere og eksponeringen for den aktive metabolit var ca. 17 % højere hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion.

Hos patienter i hæmodialyse med nyresygdom i slutstadiet var AUC og C_{\max} af ticagrelor 90 mg, administreret på en dag uden dialyse, 38 % og 51 % højere, sammenlignet med personer med normal nyrefunktion. En tilsvarende stigning i eksponeringen blev observeret, da ticagrelor blev administreret umiddelbart før dialyse (henholdsvis 49 % og 61 %), hvilket viser, at ticagrelor ikke er dialyserbar. Eksponering af den aktive metabolit steg i mindre grad (AUC 13-14 % og C_{\max} 17-36 %). Inhiberingen af ticagrelors blodpladeaggregering (IPA) var uafhængig af dialyse hos patienter med nyresygdom i slutstadiet og lignede den hos personer med normal nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

C_{\max} og AUC for ticagrelor var hhv. 12 % og 23 % højere hos patienter med mildt nedsat leverfunktion sammenlignet med tilsvarende raske forsøgspersoner, men IPA-effekten af ticagrelor var ens for de to grupper. Der er ikke behov for nogen dosisjustering for patienter med let nedsat leverfunktion. Ticagrelor er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion, og der er ingen farmakokinetisk information om patienter med moderat nedsat leverfunktion. Hos patienter, der havde moderat eller alvorlig stigning i en eller flere leverfunktionstests ved *baseline*, var ticagrelor-plasmakoncentrationer gennemsnitligt ens eller lidt højere i sammenligning med dem, der ikke havde *baseline-forhøjelser*. Der anbefales ikke dosisjustering hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

Etnicitet

Patienter af asiatisk afstamning havde en 39 % højere gennemsnitlig biotilgængelighed sammenlignet med kaukasiske patienter. Patienter, der selv opfatter sig som negroide, havde en 18 % lavere biotilgængelighed af ticagrelor sammenlignet med kaukasiske patienter, og i kliniske farmakologistudier var eksponeringen (C_{\max} og AUC) for ticagrelor hos japanske forsøgspersoner ca. 40 % (20 % efter justering for kropsvægt) højere end hos kaukasiske forsøgspersoner. Eksponeringen hos patienter, der selv opfatter sig som latinamerikanske, var tilsvarende den hos kaukasiske patienter.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data for ticagrelor og dens vigtigste metabolit har ikke påvist uacceptable risici for bivirkninger hos mennesker. Dette baseres på konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet ved enkeltdosis og gentagne doseringer samt genotoksisk potentiale.

Der blev observeret gastrointestinal irritation hos flere dyrearter ved klinisk relevante eksponeringsniveauer (se pkt. 4.8).

Ticagrelor i høje doser til hunrotter viste en øget incidens af uterine tumorer (adenokarcinomer) og en øget incidens af leveradenomer. De uterine tumorer mekanisme er sandsynligvis hormonforstyrrelser, som kan føre til tumorer hos rotter. Mekanismen bag leveradenomer skyldes sandsynligvis gnaverspecifik enzyminduktion i leveren. Derfor synes de karcinogene fund ikke relevante for mennesker.

Der blev hos rotter set mindre udviklingsanomalier ved en for moderen toksisk dosis (sikkerhedsmargin på 5,1). Der blev hos kaniner set en ganske lille forsinkelse i hepatisk modenhed og skeletudvikling hos fostre fra moderdyr på høj dosis uden en indikation af toksicitet hos moderen (sikkerhedsmargin på 4,5).

Studier med rotter og kaniner har vist reproduktionstoksicitet med let nedsat øgning af moderens legemsvægt, reduceret neonatal levedygtighed og fødselsvægt samt forsinket vækst. Ticagrelor gav uregelmæssige cyklusser (hovedsageligt forlængede cyklusser) hos hunrotter, men påvirkede ikke den overordnede fertilitet hos han- og hunrotter. Farmakokinetikstudier, der blev foretaget med radioaktivt mærket ticagrelor, har vist, at stamstoffet og dets metabolitter udskilles i mælken hos rotter (se pkt. 4.6).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol (E421)
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Crospovidon (E1202)
Xylitol (E967)
Vandfrit calciumhydrogenphosphat (E341)
Natriumstearylfumarat
Hydroxypropylcellulose (E463)
Kolloid vandfri silica

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Al/Al perforerede enhedsdosisblister på 8 eller 10 tabletter; kartoner med 10 x 1 tablet (1 blister), æsker med 56 x 1 tablet (7 blister) og kartoner med 60 x 1 tablet (6 blister).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/655/012-014

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 3. december 2010
Dato for seneste fornyelse: 17. juli 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur;
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Brilique 60 mg filmovertrukne tabletter
ticagrelor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 60 mg ticagrelor.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter
168 filmovertrukne tabletter
180 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

brilique 60 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**Blister****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Brilique 60 mg tabletter
ticagrelor

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Sol/måne-symbol

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**Kalenderblister****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Brilique 60 mg tabletter
ticagrelor

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

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

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Brilique 90 mg filmovertukne tabletter
ticagrelor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 90 mg ticagrelor.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

brilique 90 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**Perforeret enkeltdosisblister****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Brilique 90 mg tabletter
ticagrelor

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**Blister****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Brilique 90 mg tabletter
ticagrelor

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Sol/måne-symbol

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**Kalenderblister****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Brilique 90 mg tabletter
ticagrelor

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

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

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Brilique 90 mg smeltetabletter
ticagrelor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver smeltetablet indeholder 90 mg ticagrelor.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 x 1 smeltetablet
56 x 1 smeltetablet
60 x 1 smeltetablet

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/655/012 10x1 smeltetabletter
EU/1/10/655/013 56 x 1 smeltetabletter
EU/1/10/655/014 60 x 1 smeltetabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

brilique 90 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**Perforeret enkeltdosisblister****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Brilique 90 mg smeltetabletter
ticagrelor

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Brilique 60 mg filmoovertrukne tabletter ticagrelor

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Brilique til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlægsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Brilique
3. Sådan skal du tage Brilique
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad Brilique er

Brilique indeholder et aktivt stof, der hedder ticagrelor. Lægemidlet tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes blodfortyndende midler.

Hvad Brilique anvendes til

Brilique i kombination med acetylsalicylsyre (et andet blodfortyndende middel) må kun bruges til voksne. Du har fået denne medicin, fordi du har haft:

- et hjerteanfald for mere end et år siden.

Det nedsætter risikoen for, at du får endnu et hjerteanfald, slagtilfælde eller at du dør som følge af en hjertekarsygdom.

Hvordan Brilique virker

Brilique påvirker celler, der kaldes ”blodplader” eller ”trombocytter”. Blodplader er meget små celler i blodet. De medvirker til at stoppe blødninger ved at klumpe sammen, så de kan tilstoppe bittesmå flånger eller skader på blodkar.

Der kan dog også dannes blodpropper inde i et beskadiget blodkar i hjertet eller hjernen. Dette kan være meget farligt, fordi:

- Blodproppen kan afskære blodforsyningen fuldstændigt: dette kan resultere i en blodprop i hjertet (myokardieinfarkt) eller et slagtilfælde (apopleksi).
- Blodproppen kan delvist blokere blodkar der fører til hjertet: dette reducerer hjertets blodforsyning og kan give forbigående smerter i brystet (kaldet ”ustabil angina pectoris”).

Brilique forhindrer sammenklumpningen af blodpladerne. Dette reducerer risikoen for dannelsen af en blodprop, der kan nedsætte blodgennemstrømningen.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Brilique

Tag ikke Brilique:

- hvis du er allergisk over for ticagrelor eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du bløder nu.
- hvis du har haft et slagtilfælde, der skyldtes en blødning i hjernen.
- hvis du lider af en svær leversygdom
- hvis du tager et af disse lægemidler:
 - ketoconazol (mod svampeinfektioner)
 - clarithromycin (mod infektioner der skyldes bakterier)
 - nefazodon (mod depression)
 - ritonavir og atazanavir (mod hiv-infektion og aids)

Hvis et eller flere af ovennævnte udsagn gælder for dig, må du ikke tage Brilique. Hvis du er usikker, så tal med lægen eller apoteket, før du tager dette lægemiddel.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Brilique:

- hvis du har øget risiko for blødning på grund af:
 - en nylig alvorlig kvæstelse
 - en nylig operation (gælder også tandoperationer; spørg din tandlæge om dette)
 - at du har en lidelse, der påvirker blodets evne til at størkne
 - en nylig blødning fra maven eller tarmene (som f.eks. et mavesår eller udposninger på tyktarmen)
- hvis du på noget som helst tidspunkt skal opereres (herunder tandoperationer), mens du tager Brilique. Dette skyldes den øgede risiko for blødning. Din læge vil muligvis have dig til at stoppe behandlingen med dette lægemiddel 5 dage før indgrebet.
- hvis din puls er unormalt langsom (sædvanligvis under 60 slag i minuttet), og du ikke allerede har fået indopereret et apparat, der sikrer regelmæssig hjerterytme (pacemaker).
- hvis du har astma eller andre lungesygdomme eller åndedrætsbesvær.
- hvis du udvikler uregelmæssig vejrtrækning, for eksempel hvis vejrtrækningen bliver hurtigere, langsommere eller der er korte pauser i vejrtrækningen. Lægen vurderer, om du har brug for yderligere undersøgelser.
- hvis du har haft problemer med leveren eller tidligere har haft en sygdom, som kan have påvirket din lever.
- hvis du har fået taget en blodprøve, der viste, at du har en højere mængde urinsyre i blodet end sædvanlig.

Hvis et eller flere af ovennævnte udsagn gælder for dig (eller du er usikker), så tal med lægen eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel.

Hvis du tager både Brilique og heparin:

- Din læge kan muligvis få brug for en blodprøve til diagnostiske tests, hvis der er mistanke om en sjælden blodpladeforstyrrelse forårsaget af heparin. Det er vigtigt, at du fortæller din læge, at du tager både Brilique og heparin, da Brilique kan påvirke den diagnostiske test.

Børn og unge

Brilique anbefales ikke til børn og teenagere under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Brilique

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Det skyldes, at Brilique kan påvirke virkningen af nogle lægemidler, og at nogle lægemidler kan påvirke Brilique.

Fortæl din læge eller apotekspersonalet, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler:

- rosuvastatin (til behandling af for højt kolesterol)
- mere end 40 mg daglig af enten simvastatin eller lovastatin (til behandling af for højt kolesterol)
- rifampicin (et antibiotikum)
- phenytoin, carbamazepin og phenobarbital (anvendes til at kontrollere krampeanfald)
- digoxin (til behandling af hjertesvigt)

- ciclosporin (anvendes til at nedsætte din krops forsvarssystem)
- quinidin og diltiazem (til behandling af unormal hjerterytme)
- betablokkere og verapamil (til behandling af forhøjet blodtryk)
- morfin og andre opioider (til behandling af stærke smerter)

Det er især vigtigt, at du fortæller din læge eller apotekspersonalet, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler, der kan øge din risiko for blødning:

- "Orale antikoagulantia", ofte kaldet "blodfortyndende medicin", som omfatter warfarin.
- Non-Steroide Antiinflammatoriske Midler (forkortet NSAID) der ofte tages som smertestillende medicin, såsom ibuprofen og naproxen.
- Selektive Serotoningenoptagelseshæmmere (forkortet SSRI), der tages mod depression, såsom paroxetin, sertralin og citalopram.
- Anden medicin såsom ketoconazol (mod svampeinfektioner), clarithromycin (mod bakterielle infektioner), nefazodon (mod depression), ritonavir og atazanavir (mod hiv-infektion og aids), cisaprid (mod halsbrand), sekalealkaloide (mod migræne og hovedpine).

Fortæl også din læge, at fordi du tager Brilique, kan du have en øget blødningsrisiko, hvis lægen giver dig fibrinolytika, som er medicin der kan opløse blodpropper, såsom streptokinase eller alteplase.

Graviditet og amning

Det frarådes at bruge Brilique hvis du er gravid eller kan blive gravid. Kvinder skal anvende en sikker præventionsform for at undgå graviditet mens de tager denne medicin.

Tal med din læge, før du tager denne medicin, hvis du ammer. Din læge vil drøfte fordelene og risiciene ved at tage Brilique i denne periode.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Brilique vil sandsynligvis ikke påvirke din evne til at køre eller betjene værktøj eller maskiner. Hvis du bliver svimmel eller forvirret, mens du tager dette lægemiddel, skal du være forsigtig, når du kører bil eller betjener maskiner.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

3. Sådan skal du tage Brilique

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Så meget skal du tage

- Den sædvanlige dosis er én tablet på 60 mg to gange dagligt. Fortsæt med at tage Brilique så længe, din læge har sagt.
- Tag dette lægemiddel på omtrent samme tidspunkt hver dag (f.eks. én tablet morgen og aften).

Indtagelse af Brilique sammen med anden blodfortyndende medicin

Din læge vil i reglen anbefale, at du også tager acetylsalicylsyre. Det er et stof, som indgår i mange lægemidler til at forebygge blodpropper. Din læge vil fortælle dig, hvor meget du skal tage (sædvanligvis 75-150 mg dagligt).

Sådan skal du tage Brilique

- Du kan tage tabletten med eller uden mad.
- Du kan kontrollere, hvornår du sidst tog en tablet Brilique, ved at kigge på blisterkortet. Der er en sol (for morgen) og en måne (for aften). Så kan du nemt se, om du har taget tabletten.

Hvis du har problemer med at sluge tabletten

Hvis du har problemer med at sluge tabletten, kan du knuse den og blande den med vand på følgende måde:

- Knus tabletten til et fint pulver
- Hæld pulveret i et halvt glas vand
- Rør rundt og drik det straks
- For at være sikker på, at der ikke er mere medicin tilbage, skal du skylle det tomme glas med endnu et halvt glas vand og drikke det

Hvis du er på hospitalet, kan du få denne tablet blandet med noget vand og givet gennem en slange via næsen (nasogastrisk sonde).

Hvis du har taget for mange Brilique

Hvis du har taget for mange Brilique, skal du straks kontakte din læge eller tage på sygehuset. Tag medicinpakningen med. Du kan have forøget risiko for blødning.

Hvis du har glemt at tage Brilique

- Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du bare tage næste dosis som normalt.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis (to doser på samme tidspunkt) som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Brilique

Du må ikke holde op med at tage Brilique uden først at have talt med din læge. Tag dette lægemiddel regelmæssigt, så længe din læge fortsat ordinerer det. Hvis du stopper med at tage Brilique, kan det øge risikoen for, at du får et til hjerteanfald eller slagtilfælde, eller at du dør af en sygdom i hjertet eller blodkarrene.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De følgende bivirkninger kan forekomme ved denne medicin:

Brilique påvirker blodstørkningen, så de fleste bivirkninger er forbundet med blødning. Der kan opstå blødninger i alle dele af kroppen. Lidt blødning er almindeligt (såsom blå mærker og næseblod). Svære blødninger er ikke almindelige, men kan være livstruende.

Søg straks læge, hvis du bemærker noget af det følgende - du kan have brug for akut lægebehandling:

- **Blødning i hjernen eller på indersiden af kraniet er en ikke almindelig bivirkning og kan forårsage tegn på et slagtilfælde, såsom:**
 - pludselig opstået følelsesløshed eller nedsat kraft i din arm, dit ben eller ansigtet, især hvis det kun rammer den ene side af kroppen
 - pludselig opstået konfusion, problemer med at tale eller forstå andre
 - pludseligt opståede balance- eller koordinationsproblemer eller vanskeligheder med at gå
 - pludselig opstået svimmelhed eller pludselig svær hovedpine uden kendt årsag
- **Tegn på blødning, for eksempel:**
 - kraftig blødning eller blødning, du ikke kan kontrollere
 - uventet blødning eller blødning, der varer lang tid
 - lyserød, rød eller brun urin
 - opkastning af rødt blod eller opkast, der ligner ”kaffegrums”
 - rød eller sort afføring (ligner tjære)
 - ophostning eller opkastning af blodklumper.
- **Besvimelse (synkope)**

- midlertidigt tab af bevidsthed på grund af et pludseligt fald i blodgennemstrømningen til hjernen (almindeligt)
- **Tegn på en blodprop-sygdom, som hedder trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP), såsom:**
 - feber og lilla pletter (kaldet purpura) på huden eller i munden, med eller uden gulfarvning af huden eller øjne (gulsot), uforklarlig ekstrem træthed eller forvirring.

Drøft det med lægen, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:

- **Forpustet/stakåndethed - denne bivirkning er meget almindelig.** Det kan skyldes din hjertesygdom eller en anden årsag, eller det kan være en bivirkning til Brilique. Stakåndethed på grund af Brilique er almindeligvis mild og kendetegnes som en pludselig, uventet behov for luft, der sædvanligvis forekommer, når du hviler dig og kan forekomme i de første uger af behandlingen. Bivirkningen kan forsvinde igen for mange patienter. Hvis din fornemmelse af at være stakåndet forværres eller varer længe, skal du fortælle din læge det. Din læge vil afgøre, om det skal behandles eller undersøges yderligere.

Andre mulige bivirkninger

Meget almindelige (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 patienter)

- Højt niveau af urinsyre i blodet (kan ses i undersøgelser)
- Blødning på grund af blodsygdomme

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Blå mærker
- Hovedpine
- Fornemmelse af at være rundtosset, eller at rummet drejer rundt
- Diarré eller fordøjelsesbesvær
- Kvalme
- Forstoppelse
- Udslæt
- Kløe
- Stærke smerter og hævelse i leddene - dette er tegn på urinsyregigt
- Svimmelhed eller ørhed eller sløret syn - dette er tegn på lavt blodtryk
- Næseblod
- Blødning efter en operation eller efter flænger (for eksempel under barbering) og sår ud over det sædvanlige
- Blødning fra mavens slimhinde (mavesår)
- Blødende tandkød

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Allergisk reaktion – udslæt, kløe eller hævelser i ansigt eller hævede læber eller tunge kan være tegn på en allergisk reaktion
- Forvirring
- Synsproblemer på grund af blod i øjet
- Blødning fra skeden i større mængder eller på andre tidspunkter end din normale menstruationsblødning
- Blødning i led og muskler, som giver smertefulde hævelser
- Blod i øret
- Indre blødning; dette kan medføre svimmelhed eller ørhed

Ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Unormalt lav hjerterytme (sædvanligvis lavere end 60 slag i minuttet)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterkortet og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Brilique indeholder

- Aktivt stof: ticagrelor. Hver Brilique filmovertrukken tablet indeholder 60 mg ticagrelor.

- Øvrige indholdsstoffer:

Tabletterne: mannitol (E421), calciumhydrogenphosphatdihydrat, natriumstivelsesglycolat type A, hydroxypropylcellulose (E463), magnesiumstearat (E470b).

Tablettens filmovertræk: hypromellose (E464), titandioxid (E171), macrogol 400, jernoxid, sort (E172), jernoxid, rød (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Filmovertrukket tablet (tablet): Tabletterne er runde, bikonvekse, pink, filmovertrukne, præget med "60" over "T" på den ene side.

Brilique fås i:

- Standardblisterkort (med sol/måne-symbol) i æsker med 60 og 180 tabletter
- Kalenderblisterkort (med sol/måne-symbol) i æsker med 14, 56 og 168 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Sverige

Fremstiller:

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57
Södertälje
Sverige

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om Brilique, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: + 49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: + 30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: + 33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca kft
Tel.: + 36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: + 356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: + 47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: + 40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: + 386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: + 358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: + 371 67377 100

AstraZeneca UK Ltd
Tel: + 44 1582 836 836

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Brilique 90 mg filmoovertrukne tabletter ticagrelor

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Brilique til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlægsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Brilique
3. Sådan skal du tage Brilique
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad Brilique er

Brilique indeholder et aktivt stof, der hedder ticagrelor. Lægemidlet tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes blodfortyndende midler.

Hvad Brilique anvendes til

Brilique i kombination med acetylsalicylsyre (et andet blodfortyndende middel) må kun bruges til voksne. Du har fået denne medicin, fordi du har haft:

- et hjerteanfald eller
- ustabil angina pectoris (hjertekrampe eller smerter i brystkassen, der ikke er velkontrolleret).

Det reducerer risikoen for, at du får en ny blodprop i hjertet, et slagtilfælde, eller for at du dør som følge af hjertekarsygdom.

Hvordan Brilique virker

Brilique påvirker celler, der kaldes "blodplader" eller "trombocytter". Blodplader er meget små celler i blodet. De medvirker til at stoppe blødninger ved at klumpe sammen, så de kan tilstoppe bittesmå flånger eller skader på blodkar.

Der kan dog også dannes blodpropper inde i et beskadiget blodkar i hjertet eller hjernen. Dette kan være meget farligt, fordi:

- Blodproppen kan afskære blodforsyningen fuldstændigt: dette kan resultere i en blodprop i hjertet (myokardieinfarkt) eller et slagtilfælde (apopleksi).
- Blodproppen kan delvist blokere blodkar der fører til hjertet: dette reducerer hjertets blodforsyning og kan give forbigående smerter i brystet (kaldet "ustabil angina pectoris").

Brilique forhindrer sammenklumpningen af blodpladerne. Dette reducerer risikoen for dannelsen af en blodprop, der kan nedsætte blodgennemstrømningen.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Brilique

Tag ikke Brilique:

- hvis du er allergisk over for ticagrelor eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du bløder nu.
- hvis du har haft et slagtilfælde, der skyldtes en blødning i hjernen.
- hvis du lider af en svær leversygdom
- hvis du tager et af disse lægemidler:
 - ketoconazol (mod svampeinfektioner)
 - clarithromycin (mod infektioner der skyldes bakterier)
 - nefazodon (mod depression)
 - ritonavir og atazanavir (mod hiv-infektion og aids)

Hvis et eller flere af ovennævnte udsagn gælder for dig, må du ikke tage Brilique. Hvis du er usikker, så tal med lægen eller apoteket, før du tager dette lægemiddel.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Brilique:

- hvis du har øget risiko for blødning på grund af:
 - en nylig alvorlig kvæstelse
 - en nylig operation (gælder også tandoperationer; spørg din tandlæge om dette)
 - at du har en lidelse, der påvirker blodets evne til at størkne
 - en nylig blødning fra maven eller tarmene (som f.eks. et mavesår eller udposninger på tyktarmen)
- hvis du på noget som helst tidspunkt skal opereres (herunder tandoperationer), mens du tager Brilique. Dette skyldes den øgede risiko for blødning. Din læge vil muligvis have dig til at stoppe behandlingen med dette lægemiddel 5 dage før indgrebet.
- hvis din puls er unormalt langsom (sædvanligvis under 60 slag i minuttet), og du ikke allerede har fået indopereret et apparat, der sikrer regelmæssig hjerterytme (pacemaker).
- hvis du har astma eller andre lungesygdomme eller åndedrætsbesvær.
- hvis du udvikler uregelmæssig vejrtrækning, for eksempel hvis vejrtrækningen bliver hurtigere, langsommere eller der er korte pauser i vejrtrækningen. Lægen vurderer, om du har brug for yderligere undersøgelser.
- hvis du har haft problemer med leveren eller tidligere har haft en sygdom, som kan have påvirket din lever.
- hvis du har fået taget en blodprøve, der viste, at du har en højere mængde urinsyre i blodet end sædvanlig.

Hvis et eller flere af ovennævnte udsagn gælder for dig (eller du er usikker), så tal med lægen eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel.

Hvis du tager både Brilique og heparin:

- Din læge kan muligvis få brug for en blodprøve til diagnostiske tests, hvis der er mistanke om en sjælden blodpladeforstyrrelse forårsaget af heparin. Det er vigtigt, at du fortæller din læge, at du tager både Brilique og heparin, da Brilique kan have påvirke den diagnostiske test.

Børn og unge

Brilique anbefales ikke til børn og teenagere under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Brilique

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Det skyldes, at Brilique kan påvirke virkningen af nogle lægemidler, og at nogle lægemidler kan påvirke Brilique.

Fortæl din læge eller apotekspersonalet, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler:

- rosuvastatin (til behandling af for højt kolesterol)
- mere end 40 mg daglig af enten simvastatin eller lovastatin (til behandling af for højt kolesterol)
- rifampicin (et antibiotikum)
- phenytoin, carbamazepin og phenobarbital (anvendes til at kontrollere krampeanfald)

- digoxin (til behandling af hjertesvigt)
- ciclosporin (anvendes til at nedsætte din krops forsvarssystem)
- quinidin og diltiazem (til behandling af unormal hjerterytme)
- betablokkere og verapamil (til behandling af forhøjet blodtryk)
- morfin og andre opioider (til behandling af stærke smerter)

Det er især vigtigt, at du fortæller din læge eller apotekspersonalet, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler, der kan øge din risiko for blødning:

- "Orale antikoagulantia", ofte kaldet "blodfortyndende medicin", som omfatter warfarin.
- Non-Steroid Antiinflammatoriske Midler (forkortet NSAID) der ofte tages som smertestillende medicin, såsom ibuprofen og naproxen.
- Selektive Serotoningenoptagelseshæmmere (forkortet SSRI), der tages mod depression, såsom paroxetin, sertralin og citalopram.
- Anden medicin såsom ketoconazol (mod svampeinfektioner), clarithromycin (mod bakterielle infektioner), nefazodon (mod depression), ritonavir og atazanavir (mod hiv-infektion og aids), cisaprid (mod halsbrand), sekalealkaloide (mod migræne og hovedpine).

Fortæl også din læge, at fordi du tager Brilique, kan du have en øget blødningsrisiko, hvis lægen giver dig fibrinolytika, som er medicin der kan opløse blodpropper, såsom streptokinase eller alteplase.

Graviditet og amning

Det frarådes at bruge Brilique hvis du er gravid eller kan blive gravid. Kvinder skal anvende en sikker præventionsform for at undgå graviditet mens de tager denne medicin.

Tal med din læge, før du tager denne medicin, hvis du ammer. Din læge vil drøfte fordelene og risiciene ved at tage Brilique i denne periode.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Brilique vil sandsynligvis ikke påvirke din evne til at køre eller betjene værktøj eller maskiner. Hvis du bliver svimmel eller forvirret, mens du tager dette lægemiddel, skal du være forsigtig, når du kører bil eller betjener maskiner.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

3. Sådan skal du tage Brilique

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Så meget skal du tage

- Startdosis er to tabletter samtidig (mætningsdosis på 180 mg). Du vil sædvanligvis få denne dosis på hospitalet.
- Efter denne startdosis er den sædvanlige dosis én tablet (90 mg) to gange dagligt i op til 12 måneder, medmindre lægen siger noget andet.
- Tag dette lægemiddel på omtrent samme tidspunkt hver dag (f.eks. én tablet morgen og aften).

Indtagelse af Brilique sammen med anden blodfortyndende medicin

Din læge vil i reglen anbefale, at du også tager acetylsalicylsyre. Det er et stof, som indgår i mange lægemidler til at forebygge blodpropper. Din læge vil fortælle dig, hvor meget du skal tage (sædvanligvis 75-150 mg dagligt).

Sådan skal du tage Brilique

- Du kan tage tabletten med eller uden mad.

- Du kan kontrollere, hvornår du sidst tog en tablet Brilique, ved at kigge på blisterkortet. Der er en sol (for morgen) og en måne (for aften). Så kan du nemt se, om du har taget tabletten.

Hvis du har problemer med at sluge tabletten

Hvis du har problemer med at sluge tabletten, kan du knuse den og blande den med vand på følgende måde:

- Knus tabletten til et fint pulver
- Hæld pulveret i et halvt glas vand
- Rør rundt og drik det straks
- For at være sikker på, at der ikke er mere medicin tilbage, skal du skylle det tomme glas med endnu et halvt glas vand og drikke det

Hvis du er på hospitalet, kan du få denne tablet blandet med noget vand og givet gennem en slang via næsen (nasogastrisk sonde).

Hvis du har taget for mange Brilique

Hvis du har taget for mange Brilique, skal du straks kontakte din læge eller tage på sygehuset. Tag medicinpakningen med. Du kan have forøget risiko for blødning.

Hvis du har glemt at tage Brilique

- Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du bare tage næste dosis som normalt.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis (to doser på samme tidspunkt) som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Brilique

Du må ikke holde op med at tage Brilique uden først at have talt med din læge. Tag dette lægemiddel regelmæssigt, så længe din læge fortsat ordinerer det. Hvis du stopper med at tage Brilique, kan det øge risikoen for, at du får et til hjerteanfald eller slagtilfælde, eller at du dør af en sygdom i hjertet eller blodkarrene.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De følgende bivirkninger kan forekomme ved denne medicin:

Brilique påvirker blodstørkningen, så de fleste bivirkninger er forbundet med blødning. Der kan opstå blødninger i alle dele af kroppen. Lidt blødning er almindeligt (såsom blå mærker og næseblod). Svære blødninger er ikke almindelige, men kan være livstruende.

Søg straks læge, hvis du bemærker noget af det følgende - du kan have brug for akut lægebehandling:

- **Blødning i hjernen eller på indersiden af kraniet er en ikke almindelig bivirkning og kan forårsage tegn på et slagtilfælde, såsom:**
 - pludselig opstået følelsesløshed eller nedsat kraft i din arm, dit ben eller ansigtet, især hvis det kun rammer den ene side af kroppen
 - pludselig opstået konfusion, problemer med at tale eller forstå andre
 - pludseligt opståede balance- eller koordinationsproblemer eller vanskeligheder med at gå
 - pludselig opstået svimmelhed eller pludselig svær hovedpine uden kendt årsag
- **Tegn på blødning, for eksempel:**
 - kraftig blødning eller blødning, du ikke kan kontrollere
 - uventet blødning eller blødning, der varer lang tid
 - lyserød, rød eller brun urin
 - opkastning af rødt blod eller opkast, der ligner ”kaffegrums”
 - rød eller sort afføring (ligner tjære)

- ophostning eller opkastning af blodklumper
- **Besvimelse (synkope)**
 - midlertidigt tab af bevidsthed på grund af et pludseligt fald i blodgennemstrømningen til hjernen (almindeligt)
- **Tegn på en blodprop-sygdom, som hedder trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP), såsom:**
 - feber og lilla pletter (kaldet purpura) på huden eller i munden, med eller uden gulfarvning af huden eller øjne (gulsot), uforklarlig ekstrem træthed eller forvirring.

Drøft det med lægen, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:

- **Forpustet/stakåndethed - denne bivirkning er meget almindelig.** Det kan skyldes din hjertesygdom eller en anden årsag, eller det kan være en bivirkning til Brilique. Stakåndethed på grund af Brilique er almindeligvis mild og kendetegnes som en pludselig, uventet behov for luft, der sædvanligvis forekommer, når du hviler dig og kan forekomme i de første uger af behandlingen. Bivirkningen kan forsvinde igen for mange patienter. Hvis din fornemmelse af at være stakåndet forværres eller varer længe, skal du fortælle din læge det. Din læge vil afgøre, om det skal behandles eller undersøges yderligere.

Andre mulige bivirkninger

Meget almindelige (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 patienter)

- Højt niveau af urinsyre i blodet (kan ses i undersøgelser)
- Blødning på grund af blodsygdomme

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Blå mærker
- Hovedpine
- Fornemmelse af at være rundtosset, eller at rummet drejer rundt
- Diarré eller fordøjelsesbesvær
- Kvalme
- Forstoppelse
- Udslæt
- Kløe
- Stærke smerter og hævelse i leddene - dette er tegn på urinsyregigt
- Svimmelhed eller ørhed eller sløret syn - dette er tegn på lavt blodtryk
- Næseblod
- Blødning efter en operation eller efter flænger (for eksempel under barbering) og sår ud over det sædvanlige
- Blødning fra mavens slimhinde (mavesår)
- Blødende tandkød

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Allergisk reaktion – udslæt, kløe eller hævelser i ansigt eller hævede læber eller tunge kan være tegn på en allergisk reaktion
- Forvirring
- Synsproblemer på grund af blod i øjet
- Blødning fra skeden i større mængder eller på andre tidspunkter end din normale menstruationsblødning
- Blødning i led og muskler, som giver smertefulde hævelser
- Blod i øret
- Indre blødning; dette kan medføre svimmelhed eller ørhed

Ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Unormalt lav hjerterytme (sædvanligvis lavere end 60 slag i minuttet)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

[Opbevar](#) lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterkortet og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Brilique indeholder

- Aktivt stof: ticagrelor. Hver Brilique filmovertrukken tablet indeholder 90 mg ticagrelor.
- Øvrige indholdsstoffer:
Tabletterne: mannitol (E421), calciumhydrogenphosphatdihydrat, natriumstivelsesglycolat type A, hydroxypropylcellulose (E463), magnesiumstearat (E470b).

Tablettens filmovertræk: hypromellose (E464), titandioxid (E171), talcum, macrogol 400, jernoxid, gul (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Filmovertrukket tablet (tablet): Tabletterne er runde, bikonvekse, gule, filmovertrukne, præget med "90" over "T" på den ene side.

Brilique fås i:

- Standardblisterkort (med sol/måne-symbol) i æsker med 60 og 180 tabletter
- Kalenderblisterkort (med sol/måne-symbol) i æsker med 14, 56 og 168 tabletter
- Perforerede enkeltdosis-blisterkort i æsker med 100x1 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Sverige

Fremstiller:

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57
Södertälje
Sverige

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om Brilique, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: + 49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: + 30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: + 33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca kft
Tel.: + 36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: + 356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: + 47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: + 40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: + 386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: + 358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB

Tηλ: +357 22490305

Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: + 371 67377 100

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd

Tel: + 44 1582 836 836

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Brilique 90 mg smeltetabletter ticagrelor

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Brilique til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlægsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Brilique
3. Sådan skal du tage Brilique
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad Brilique er

Brilique indeholder et aktivt stof, der hedder ticagrelor. Lægemidlet tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes blodfortyndende midler.

Hvad Brilique anvendes til

Brilique i kombination med acetylsalicylsyre (et andet blodfortyndende middel) må kun bruges til voksne. Du har fået denne medicin, fordi du har haft:

- et hjerteanfald eller
- ustabil angina pectoris (hjertekrampe eller smerter i brystkassen, der ikke er velkontrolleret).

Det reducerer risikoen for, at du får en ny blodprop i hjertet, et slagtilfælde, eller for at du dør som følge af hjertekarsygdom.

Hvordan Brilique virker

Brilique påvirker celler, der kaldes ”blodplader” eller ”trombocytter”. Blodplader er meget små celler i blodet. De medvirker til at stoppe blødninger ved at klumpe sammen, så de kan tilstoppe bittesmå flånger eller skader på blodkar.

Der kan dog også dannes blodpropper inde i et beskadiget blodkar i hjertet eller hjernen. Dette kan være meget farligt, fordi:

- Blodproppen kan afskære blodforsyningen fuldstændigt: dette kan resultere i en blodprop i hjertet (myokardieinfarkt) eller et slagtilfælde (apopleksi).
- Blodproppen kan delvist blokere blodkar der fører til hjertet: dette reducerer hjertets blodforsyning og kan give forbigående smerter i brystet (kaldet ”ustabil angina pectoris”).

Brilique forhindrer sammenklumpningen af blodpladerne. Dette reducerer risikoen for dannelsen af en blodprop, der kan nedsætte blodgennemstrømningen.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Brilique

Tag ikke Brilique:

- hvis du er allergisk over for ticagrelor eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du bløder nu.
- hvis du har haft et slagtilfælde, der skyldtes en blødning i hjernen.
- hvis du lider af en svær leversygdom
- hvis du tager et af disse lægemidler:
 - ketoconazol (mod svampeinfektioner)
 - clarithromycin (mod infektioner der skyldes bakterier)
 - nefazodon (mod depression)
 - ritonavir og atazanavir (mod hiv-infektion og aids)

Hvis et eller flere af ovennævnte udsagn gælder for dig, må du ikke tage Brilique. Hvis du er usikker, så tal med lægen eller apoteket, før du tager dette lægemiddel.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Brilique:

- hvis du har øget risiko for blødning på grund af:
 - en nylig alvorlig kvæstelse
 - en nylig operation (gælder også tandoperationer; spørg din tandlæge om dette)
 - at du har en lidelse, der påvirker blodets evne til at størkne
 - en nylig blødning fra maven eller tarmene (som f.eks. et mavesår eller udposninger på tyktarmen)
- hvis du på noget som helst tidspunkt skal opereres (herunder tandoperationer), mens du tager Brilique. Dette skyldes den øgede risiko for blødning. Din læge vil muligvis have dig til at stoppe behandlingen med dette lægemiddel 5 dage før indgrebet.
- hvis din puls er unormalt langsom (sædvanligvis under 60 slag i minuttet), og du ikke allerede har fået indopereret et apparat, der sikrer regelmæssig hjerterytme (pacemaker).
- hvis du har astma eller andre lungesygdomme eller åndedrætsbesvær.
- hvis du udvikler uregelmæssig vejrtrækning, for eksempel hvis vejrtrækningen bliver hurtigere, langsommere eller der er korte pauser i vejrtrækningen. Lægen vurderer, om du har brug for yderligere undersøgelser.
- hvis du har haft problemer med leveren eller tidligere har haft en sygdom, som kan have påvirket din lever.
- hvis du har fået taget en blodprøve, der viste, at du har en højere mængde urinsyre i blodet end sædvanlig.

Hvis et eller flere af ovennævnte udsagn gælder for dig (eller du er usikker), så tal med lægen eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel.

Hvis du tager både Brilique og heparin:

- Din læge kan muligvis få brug for en blodprøve til diagnostiske tests, hvis der er mistanke om en sjælden blodpladeforstyrrelse forårsaget af heparin. Det er vigtigt, at du fortæller din læge, at du tager både Brilique og heparin, da Brilique kan have påvirke den diagnostiske test.

Børn og unge

Brilique anbefales ikke til børn og teenagere under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Brilique

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Det skyldes, at Brilique kan påvirke virkningen af nogle lægemidler, og at nogle lægemidler kan påvirke Brilique.

Fortæl din læge eller apotekspersonalet, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler:

- rosuvastatin (til behandling af for højt kolesterol)
- mere end 40 mg daglig af enten simvastatin eller lovastatin (til behandling af for højt kolesterol)
- rifampicin (et antibiotikum)
- phenytoin, carbamazepin og phenobarbital (anvendes til at kontrollere krampeanfald)

- digoxin (til behandling af hjertesvigt)
- ciclosporin (anvendes til at nedsætte din krops forsvarssystem)
- quinidin og diltiazem (til behandling af unormal hjerterytme)
- betablokkere og verapamil (til behandling af forhøjet blodtryk)
- morfin og andre opioider (til behandling af stærke smerter)

Det er især vigtigt, at du fortæller din læge eller apotekspersonalet, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler, der kan øge din risiko for blødning:

- "Orale antikoagulantia", ofte kaldet "blodfortyndende medicin", som omfatter warfarin.
- Non-Sterioide Antiinflammatoriske Midler (forkortet NSAID) der ofte tages som smertestillende medicin, såsom ibuprofen og naproxen.
- Selektive Serotoningenoptagelseshæmmere (forkortet SSRI), der tages mod depression, såsom paroxetin, sertralin og citalopram.
- Anden medicin såsom ketoconazol (mod svampeinfektioner), clarithromycin (mod bakterielle infektioner), nefazodon (mod depression), ritonavir og atazanavir (mod hiv-infektion og aids), cisaprid (mod halsbrand), sekalealkaloide (mod migræne og hovedpine).

Fortæl også din læge, at fordi du tager Brilique, kan du have en øget blødningsrisiko, hvis lægen giver dig fibrinolytika, som er medicin der kan opløse blodpropper, såsom streptokinase eller alteplase.

Graviditet og amning

Det frarådes at bruge Brilique hvis du er gravid eller kan blive gravid. Kvinder skal anvende en sikker præventionsform for at undgå graviditet mens de tager denne medicin.

Tal med din læge, før du tager denne medicin, hvis du ammer. Din læge vil drøfte fordelene og risiciene ved at tage Brilique i denne periode.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Brilique vil sandsynligvis ikke påvirke din evne til at køre eller betjene værktøj eller maskiner. Hvis du bliver svimmel eller forvirret, mens du tager dette lægemiddel, skal du være forsigtig, når du kører bil eller betjener maskiner.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

3. Sådan skal du tage Brilique

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Så meget skal du tage

- Startdosis er to tabletter samtidig (mætningsdosis på 180 mg). Du vil sædvanligvis få denne dosis på hospitalet.
- Efter denne startdosis er den sædvanlige dosis én tablet (90 mg) to gange dagligt i op til 12 måneder, medmindre lægen siger noget andet.
- Tag dette lægemiddel på omtrent samme tidspunkt hver dag (f.eks. én tablet morgen og aften).

Indtagelse af Brilique sammen med anden blodfortyndende medicin

Din læge vil i reglen anbefale, at du også tager acetylsalicylsyre. Det er et stof, som indgår i mange lægemidler til at forebygge blodpropper. Din læge vil fortælle dig, hvor meget du skal tage (sædvanligvis 75-150 mg dagligt).

Sådan skal du tage Brilique

Åbn ikke blisteren, før det er tid til at tage din medicin.

- Tag tabletten ud ved at rive blisterfolien af – skub ikke tabletten gennem folien, da tabletten derved kan knække.
- Læg tabletten på tungen og lad den gå i opløsning.
- Du kan derefter sluge den med eller uden vand.
- Du kan tage tabletten med eller uden mad.

Hvis du er på hospitalet, kan du få denne tablet blandet med noget vand og givet gennem en slang via næsen (nasogastrisk sonde).

Hvis du har taget for mange Brilique

Hvis du har taget for mange Brilique, skal du straks kontakte din læge eller tage på sygehuset. Tag medicinpakningen med. Du kan have forøget risiko for blødning.

Hvis du har glemt at tage Brilique

- Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du bare tage næste dosis som normalt.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis (to doser på samme tidspunkt) som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Brilique

Du må ikke holde op med at tage Brilique uden først at have talt med din læge. Tag dette lægemiddel regelmæssigt, så længe din læge fortsat ordinerer det. Hvis du stopper med at tage Brilique, kan det øge risikoen for, at du får et til hjerteanfald eller slagtilfælde, eller at du dør af en sygdom i hjertet eller blodkarrene.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De følgende bivirkninger kan forekomme ved denne medicin:

Brilique påvirker blodstørkningen, så de fleste bivirkninger er forbundet med blødning. Der kan opstå blødninger i alle dele af kroppen. Lidt blødning er almindeligt (såsom blå mærker og næseblod). Svære blødninger er ikke almindelige, men kan være livstruende.

Søg straks læge, hvis du bemærker noget af det følgende - du kan have brug for akut lægebehandling:

- **Blødning i hjernen eller på indersiden af kraniet er en ikke almindelig bivirkning og kan forårsage tegn på et slagtilfælde, såsom:**
 - pludselig opstået følelsesløshed eller nedsat kraft i din arm, dit ben eller ansigtet, især hvis det kun rammer den ene side af kroppen
 - pludselig opstået konfusion, problemer med at tale eller forstå andre
 - pludseligt opståede balance- eller koordinationsproblemer eller vanskeligheder med at gå
 - pludselig opstået svimmelhed eller pludselig svær hovedpine uden kendt årsag
- **Tegn på blødning, for eksempel:**
 - kraftig blødning eller blødning, du ikke kan kontrollere
 - uventet blødning eller blødning, der varer lang tid
 - lyserød, rød eller brun urin
 - opkastning af rødt blod eller opkast, der ligner ”kaffegrums”
 - rød eller sort afføring (ligner tjære)
 - ophostning eller opkastning af blodklumper
- **Besvimelse (synkope)**
 - midlertidigt tab af bevidsthed på grund af et pludseligt fald i blodgennemstrømningen til hjernen (almindeligt)

- **Tegn på en blodprop-sygdom, som hedder trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP), såsom:**
 - feber og lilla pletter (kaldet purpura) på huden eller i munden, med eller uden gulfarvning af huden eller øjne (gulsot), uforklarlig ekstrem træthed eller forvirring.

Drøft det med lægen, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:

- **Forpustet/stakåndethed - denne bivirkning er meget almindelig.** Det kan skyldes din hjertesygdom eller en anden årsag, eller det kan være en bivirkning til Brilique. Stakåndethed på grund af Brilique er almindeligvis mild og kendetegnes som en pludselig, uventet behov for luft, der sædvanligvis forekommer, når du hviler dig og kan forekomme i de første uger af behandlingen. Bivirkningen kan forsvinde igen for mange patienter. Hvis din fornemmelse af at være stakåndet forværres eller varer længe, skal du fortælle din læge det. Din læge vil afgøre, om det skal behandles eller undersøges yderligere.

Andre mulige bivirkninger

Meget almindelige (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 patienter)

- Højt niveau af urinsyre i blodet (kan ses i undersøgelser)
- Blødning på grund af blodsygdomme

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Blå mærker
- Hovedpine
- Fornemmelse af at være rundtosset, eller at rummet drejer rundt
- Diarré eller fordøjelsesbesvær
- Kvalme
- Forstoppelse
- Udslæt
- Kløe
- Stærke smerter og hævelse i leddene - dette er tegn på urinsyregigt
- Svimmelhed eller ørhed eller sløret syn - dette er tegn på lavt blodtryk
- Næseblod
- Blødning efter en operation eller efter flænger (for eksempel under barbering) og sår ud over det sædvanlige
- Blødning fra mavens slimhinde (mavesår)
- Blødende tandkød

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Allergisk reaktion – udslæt, kløe eller hævelser i ansigt eller hævede læber eller tunge kan være tegn på en allergisk reaktion
- Forvirring
- Synsproblemer på grund af blod i øjet
- Blødning fra skeden i større mængder eller på andre tidspunkter end din normale menstruationsblødning
- Blødning i led og muskler, som giver smertefulde hævelser
- Blod i øret
- Indre blødning; dette kan medføre svimmelhed eller ørhed

Ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Unormalt lav hjerterytme (sædvanligvis lavere end 60 slag i minuttet)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem**

anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterkortet og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Brilique indeholder

- Aktivt stof: ticagrelor. Hver Brilique smeltetablet indeholder 90 mg ticagrelor.
- Øvrige indholdsstoffer:
mannitol (E421), mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), crospovidon (E1202), xylitol (E967), vandfrit kalciumhydrogenphosphat (E341), natriumstearyl fumarat, hydroxypropylcellulose (E463), kolloidt vandfrit silica.

Udseende og pakningsstørrelser

Smeltetabletterne er runde, flade med skrå kanter, hvide til svagt lyserøde præget med "90" over "TI" på den ene side.

Brilique fås i:

- Perforerede enkeltdosis-blisterkort i æsker med 10x1, 56x1, 60x1 smeltetabletter.
- Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Sverige

Fremstiller:

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57
Södertälje
Sverige

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om Brilique, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.

Tel.: +359 2 44 55 000

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o

Tel: +420 222 807 111

Danmark

AstraZeneca A/S

Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH

Tel: + 49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca

Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.

Τηλ: + 30 2 106871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.

Tel: + 34 91 301 91 00

France

AstraZeneca

Tél: + 33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC

Tel: + 353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.

Sími: + 354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.

Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: + 371 67377 100

Tél/Tel: + 32 2 370 48 11

Magyarország

AstraZeneca kft

Tel.: + 36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd

Tel: + 356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV

Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS

Tlf: + 47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH

Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: + 351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: + 40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited

Tel: + 386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.

Tel: + 421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy

Puh/Tel: + 358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB

Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd

Tel: + 44 1582 836 836

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.