BRILIQUE® tikagrelor

Szanowni Państwo,

# BRILIQUE® potwierdził najwyższą skuteczność w zapobieganiu zgonom SN i zgonom z dowolnej przyczyny u pacjentów z OZW wśród inhibitorów $P2Y_{12}$

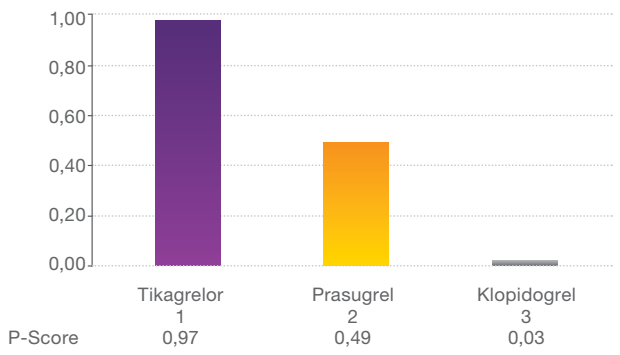
wg Metaanalizy (NMA) prof. E. Navarese i wsp. z 2020 r.
porównującej skuteczność oraz bezpieczeństwo inhibitorów $P2Y_{12}$ w OZW;
12 randomizowanych badań z uczestnictwem 52 816 pacjentów[1]

## Konstrukcja analizy wg metody PICOS[1]

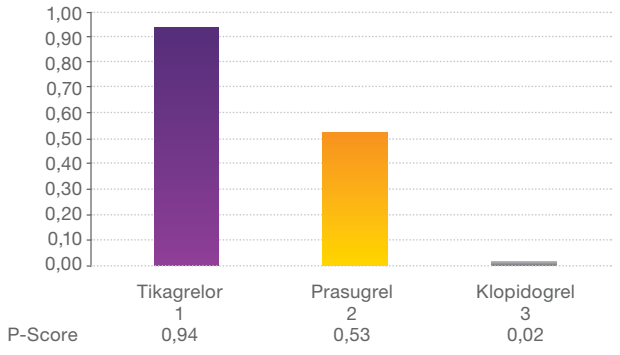
| | | |
|---|---|---|
| **P** | POPULATION | Pacjenci z OZW |
| **I** | INTERVENTION | Inhibitory $P2Y_{12}$ |
| **C** | COMPARISON | Prasugrel vs Klopidogrel, Tikagrelor vs Klopidogrel, Prasugrel vs Tikagrelor |
| **O** | OUTCOMES | Zgon SN, zgon z dowolnej przyczyny, zawał serca, udar mózgu, zdefiniowana lub prawdopodobna zakrzepica w stencie, poważne krwawienia |
| **S** | STUDY DESIGN | Sieciowe metaanalizy oraz dane z bezpośrednio porównawczych badań |

Wśród 52 816 pacjentów z OZW: 63,7% stanowili mężczyźni, 29,9% ze STEMI, 54,8% z NSTEMI, 27,2% miało cukrzycę. NMA potwierdza ustalenia z kluczowych badań, iż tikagrelor zmniejsza śmiertelność z jakiejkolwiek przyczyny i śmiertelność z powodów SN[2].

**Śmiertelność z dowolnej przyczyny**




**Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych**




*P-score* służy do oceny hierarchii porównawczej pomiędzy rodzajami leczenia, przy czym waha się on w zakresie od 0 do 1.
Im większy, tym większe prawdopodobieństwo, że leczenie jest wysoce skuteczne lub bezpieczne.

Na podstawie tych wyników stosowanie tikagreloru jest uznane za najlepszą strategię zapobiegania zgonom z dowolnej przyczyny (*P-score*, 0,97) oraz zgonom SN (*P-score*, 0,94)[1].

Bezpośrednie analizy porównawcze oceniające poważne krwawienia wg TIMI zawierały się w 5 spośród 12 badań. **W porównaniu z klopidogrelem prasugrel wykazywał znaczący wzrost poważnych krwawień (HR, 1.29; 95% CI, 1.05-1.59), podczas gdy tikagrelor tego nie wykazywał (HR, 0.95; 95% CI, 0.47-1.94)[1].**

NMA autorstwa E. Navarese i wsp. pokazuje, iż **wyniki badania ISAR-REACT 5 odstają od poprzednich dowodów pokazujących skuteczność tikagreloru i prasugrelu**[1,3]. Niespójność wyników ISAR-REACT 5 jest prawdopodobnie związana ze znaczącymi ograniczeniami tego badania[3].

**Porównując zakres stosowaniu tikagreloru i prasugrelu:**

- Brilique 90 mg jest wskazany dla znacznie szerszego grona pacjentów z OZW niż prasugrel, w tym pacjentów:
  - leczonych zachowawczo,
  - z udarem niedokrwiennym w wywiadzie,
  - bez konieczności dostosowania dawki u pacjentów z wagą <60 kg lub w wieku ≥75 r.ż.[4,5], co znajduje odzwierciedlenie w zaleceniach klasy I zarówno w wytycznych ESC, jak i ACC/AHA[6,7]

- Brilique 60 mg kontynuuje:
  - zmniejszenie wystąpienia zdarzeń SN,
  - zmniejszenie ryzyka zgonów z dowolnej przyczyny,
  - zmniejszenie ryzyka zgonów SN u pacjentów poddanych leczeniu do 2 lat od wystąpienia zawału serca wg populacji z badania PEGASUS EU LABEL[8]

Wybierz życie!

Z wyrazami szacunku,
Zespół
AstraZeneca

CARD/20/06/21_npr

**1.** Na podstawie Navarese et al. Comparative Efficacy and Safety of Oral P2Y12 Inhibitors in Acute Coronary Syndrome: Network Meta-Analysis of 52,816 Patients From 12 Randomized Trials. Circulation 2020. **2.** Navarese EP et al. Comparative efficacy and safety of oral P2Y12 inhibitors in acute coronary syndrome: Network meta-analysis of 52,816 patients from 12 randomized trials. Supplemental material; Circulation 2020. **3.** Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M et al, for the ISAR-REACT 5 Investigators. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. N Eng J Med. 2019; 381: 1524-1534. **4.** ChPL Brilique 90 mg, wrzesień 2019. **5.** Efient 5 mg, 10 mg; http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000984/ WC500021971.pdf, wskazania dla generycznych produktów zawierających prasugrel identyczne jak dla produktu oryginalnego na dzień 21.01.2020. **6.** Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2018; 39: 213-260. **7.** Levine GN, Bates ER, Bittl JA et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2016; 68: 1082-1115. **8.** Dellborg M, Bonaca MP, Storey RF et al. Efficacy and safety with ticagrelor in patients with prior myocardial infarction in the approved European label: insights from PEGASUS-TIMI 54. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2019; 5: 200-206.

I Informacja o Leku

Brilique (tikagrelor) – 90 mg tabletki powlekane. **Skład jakościowy i ilościowy:** Każda tabletka powlekana zawiera 90 mg tikagreloru. Produkt leczniczy Brilique zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na jedną dawkę, tzn., że jest zasadniczo „wolny od sodu". Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 w ChPL. **Postać farmaceutyczna:** Tabletka powlekana. Okrągłe, obustronnie wypukłe, żółte tabletki z oznakowaniem „90" nad „T" po jednej stronie oraz gładkie po drugiej stronie. **Wskazania do stosowania:** Produkt leczniczy Brilique, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA), jest wskazany w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych pacjentów: • z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) lub • z zawałem mięśnia sercowego (zawał serca) w wywiadzie i wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych (patrz punkty 4.2 i 5.1 w ChPL). **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie: Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Brilique powinni codziennie przyjmować również małą dawkę podtrzymującą kwasu acetylosalicylowego (ASA) 75-150 mg, jeśli nie jest to indywidualnie przeciwwskazane. *Ostre zespoły wieńcowe*: Stosowanie produktu leczniczego Brilique należy rozpocząć od pojedynczej dawki nasycającej 180 mg (2 tabletki o mocy 90 mg) i kontynuować leczenie dawką 90 mg dwa razy na dobę. U pacjentów z OZW czas trwania leczenia produktem Brilique 90 mg dwa razy na dobę, powinien wynosić 12 miesięcy, chyba, że istnieją wskazania kliniczne do przerwania leczenia (patrz punkt 5.1 w ChPL). *Zawał mięśnia sercowego w wywiadzie:* Zalecaną dawką produktu Brilique jest 60 mg dwa razy na dobę, jeśli potrzebne jest przedłużone leczenie pacjentów z przebytym, co najmniej rok temu, zawałem serca w wywiadzie i z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych (patrz punkt 5.1 w ChPL). Leczenie można zacząć bez przerywania, jako kontynuację początkowego rocznego leczenia produktem leczniczym Brilique 90 mg lub innym lekiem hamującym receptory difosforanu adenozyny (ADP) u pacjentów z OZW i wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Leczenie można również rozpocząć do 2 lat po zawale serca lub w ciągu roku od zaprzestania leczenia poprzednim inhibitorem receptora ADP. Dane kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tikagreloru ponad 3 lata długotrwałego leczenia są ograniczone. Jeżeli potrzebna jest zmiana leku, pierwszą dawkę produktu Brilique należy podać 24 godziny po ostatniej dawce innego leku przeciwpłytkowego. *Pominięcie dawki*: Należy także unikać błędów w dawkowaniu. W przypadku pominięcia dawki produktu Brilique pacjent powinien zastosować tylko jedną tabletkę (następną dawkę) zgodnie z przyjętym schematem dawkowania. *Szczególne grupy pacjentów: Osoby w podeszłym wieku:* U osób w podeszłym wieku nie jest wymagane dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2 w ChPL). *Zaburzenia czynności nerek*: Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2 w ChPL). *Zaburzenia czynności wątroby*: Nie prowadzono badań dotyczących stosowania tikagreloru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i z tego powodu jego stosowanie u tych pacjentów jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 w ChPL). Dostępne są jedynie ograniczone informacje na temat stosowania produktu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Dostosowanie dawki nie jest konieczne, jednak tikagrelor należy stosować ostrożnie (patrz punkty 4.4 i 5.2 w ChPL). U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkt 5.2 w ChPL). *Dzieci i młodzież*: Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tikagreloru u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych. Sposób podawania: Podanie doustne. Produkt Brilique może być stosowany podczas posiłku lub niezależnie od posiłku. W przypadku pacjentów, którzy mają trudność z połknięciem tabletki/tabletek w całości, tabletki można rozgnieść na drobny proszek, zmieszać z połową szklanki wody i natychmiast wypić. Szklankę należy następnie przepłukać wodą (kolejne pół szklanki wody) i ponownie wypić zawartość. Zmieszaną z wodą rozgniecioną tabletkę (lub tabletki) można również podać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy (CH8 lub większy). Ważne jest, aby przepłukać zgłębnik nosowo-żołądkowy wodą po podaniu mieszaniny. **Przeciwwskazania:** • Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 w ChPL (patrz punkt 4.8 w ChPL). • Czynne krwawienie patologiczne. • Krwotok śródczaszkowy w wywiadzie (patrz punkt 4.8 w ChPL). • Ciężkie zaburzenie czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2 w ChPL). • Jednoczesne stosowanie tikagreloru i silnych inhibitorów enzymu CYP3A4 (np. ketokonazol, klarytromycyna, nefazodon, rytonawir i atazanawir), ponieważ może prowadzić do istotnego zwiększenia narażenia na tikagrelor (patrz punkt 4.5 w ChPL). **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Ryzyko krwawień: U pacjentów, u których stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia krwawień, należy rozważyć stosunek zagrożeń do korzyści związanych z zapobieganiem zdarzeniom sercowo-naczyniowym (patrz punkty 4.8 i 5.1 w ChPL). W przypadku istnienia wskazań klinicznych do stosowania tikagreloru należy stosować go ostrożnie u następujących grup pacjentów: •Pacjenci ze skłonnością do krwawień (np. ze względu na niedawne urazy, zabiegi chirurgiczne, zaburzenia krzepnięcia, czynne lub niedawne krwawienia z przewodu pokarmowego). Stosowanie tikagreloru jest przeciwwskazane u pacjentów z czynnym, patologicznym krwawieniem, u pacjentów z krwotokiem śródczaszkowym w wywiadzie oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3 w ChPL). •Pacjenci stosujący jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko krwawień (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), doustne leki przeciwzakrzepowe i (lub) leki fibrynolityczne) zastosowane w ciągu 24 godzin przed zażyciem dawki tikagreloru. Transfuzja płytek nie powodowała odwrócenia działania przeciwpłytkowego tikagreloru u zdrowych ochotników i jest mało prawdopodobne, aby była korzystna klinicznie u pacjentów z krwawieniami. Ponieważ zastosowanie desmopresyny wraz z tikagrelorem nie skraca standardowego czasu krwawienia, wątpliwe jest, aby desmopresyna była skuteczna w leczeniu klinicznych incydentów krwawienia (patrz punkt 4.5 w ChPL). Leczenie przeciwfibrynolityczne (kwas aminokapronowy lub kwas traneksamowy) i (lub) leczenie rekombinowanym czynnikiem VIIa mogą zwiększać hemostazę. Tikagrelor może być ponownie zastosowany, jeśli przyczyna krwawienia została zidentyfikowana i opanowana. Zabiegi chirurgiczne: Należy poinstruować pacjentów, aby przed planowanymi zabiegami chirurgicznymi i zastosowaniem jakichkolwiek nowych leków informowali lekarzy i lekarzy stomatologów o stosowaniu tikagreloru. U pacjentów biorących udział w badaniu PLATO, którzy byli poddawani pomostowaniu aortalno-wieńcowemu (CABG), w grupie leczonej tikagrelorem wystąpiło więcej krwawień niż w grupie leczonej klopidogrelem, jeśli stosowanie leku przerwano na jeden dzień przed zabiegiem, ale jeśli stosowanie leku przerwano na dwa lub więcej dni przed zabiegiem, liczba ciężkich krwawień była podobna w obu grupach (patrz punkt 4.8 w ChPL). Jeśli pacjent ma być poddany planowemu zabiegowi chirurgicznemu i działanie przeciwpłytkowe nie jest pożądane, tikagrelor należy odstawić na 5 dni przed zabiegiem (patrz punkt 5.1 w ChPL). Pacjenci po przebytym niedokrwiennym udarze mózgu: Pacjenci z OZW po przebytym niedokrwiennym udarze mózgu mogą być leczeni tikagrelorem przez maksymalnie 12 miesięcy (badanie PLATO). Do badania PEGASUS nie włączano pacjentów z zawałem serca w wywiadzie i z przebytym niedokrwiennym udarem mózgu. Dlatego, z uwagi na brak danych, nie zaleca się leczenia tych pacjentów powyżej roku. Zaburzenia czynności wątroby: Stosowanie tikagreloru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.2 i 4.3 w ChPL). Istnieją jedynie ograniczone doświadczenia ze stosowaniem tikagreloru u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby, w związku z tym zaleca się zachowanie ostrożności u tych chorych (patrz punkty 4.2 i 5.2 w ChPL). Pacjenci z ryzykiem wystąpienia incydentów bradykardii: Monitorowanie parametrów EKG w badaniu Holtera wykazało zwiększoną częstość występowania w większości bezobjawowych, pauz komorowych podczas leczenia tikagrelorem w porównaniu z klopidogrelem. Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem incydentów bradykardii (np. pacjenci bez rozrusznika z zespołem chorego węzła zatokowego, z blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia, lub u których występują omdlenia związane z bradykardią) zostali wykluczeni z głównych badań oceniających bezpieczeństwo i skuteczność stosowania tikagreloru. Dlatego też, ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne, tikagrelor powinien być stosowany w tej grupie pacjentów z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 5.1 w ChPL). Dodatkowo należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tikagreloru z produktami leczniczymi wywołującymi bradykardię. Jednak nie było dowodów na klinicznie znaczące działania niepożądane obserwowane w badaniu PLATO po jednoczesnym podaniu z jednym lub więcej produktami leczniczymi wywołującymi bradykardię (tj. 96% beta-adrenolityki, 33% antagoniści wapnia diltiazem i werapamil oraz 4% digoksyna) (patrz punkt 4.5 w ChPL). W badaniu PLATO, w podgrupie poddanej badaniu Holtera, u pacjentów stosujących tikagrelor, częściej niż u pacjentów przyjmujących klopidogrel, obserwowano pauzy komorowe ≥ 3 sekundy w ostrej fazie ostrego zespołu wieńcowego (OZW). Zwiększenie liczby wykrytych dzięki badaniu Holtera pauz komorowych podczas leczenia tikagrelorem było wyraźniejsze u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca niż w populacji ogólnej w ostrej fazie OZW, ale nie w obserwacji jednomiesięcznej stosowania tikagreloru, ani nie w porównaniu z klopidogrelem. Nie stwierdzono żadnych niepożądanych konsekwencji klinicznych towarzyszących tej dysproporcji (w tym omdleń lub wszczepień rozrusznika serca) w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.1 w ChPL). Duszność: Pacjenci leczeni tikagrelorem zgłaszali występowanie duszności. Duszność jest zwykle łagodna do umiarkowanej i często ustępuje bez konieczności odstawienia leku. U pacjentów z astmą/przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) może dojść do zwiększenia bezwzględnego ryzyka duszności podczas stosowania tikagreloru. Tikagrelor powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z astmą i (lub) POChP w wywiadzie. Mechanizm występowania duszności nie został wyjaśniony. Jeśli pacjent zgłosi nowe incydenty duszności, wydłuży się czas ich trwania lub pogorszą się objawy duszności podczas leczenia tikagrelorem, należy przeprowadzić pełną diagnostykę i jeśli pacjent źle znosi ten stan, należy przerwać leczenie tikagrelorem. Dokładniejsze informacje podano w punkcie 4.8 w ChPL. Zwiększenie stężenia kreatyniny: Podczas leczenia tikagrelorem może wzrosnąć stężenie kreatyniny. Mechanizm tego zjawiska nie został ustalony. Należy wykonywać badania kontrolne czynności nerek zgodnie ze stosowaną praktyką kliniczną. U pacjentów z OZW zaleca się kontrolę czynności nerek również po miesiącu od rozpoczęcia leczenia tikagrelorem, ze zwróceniem szczególnej uwagi na pacjentów w wieku ≥75 lat, pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek i tych, którzy stosują leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny (ARB). Zwiększenie stężenia kwasu moczowego: W trakcie leczenia tikagrelorem może się rozwinąć hiperurykemia (patrz punkt 4.8 w ChPL). Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z hiperurykemią lub dnawym zapaleniem stawów w wywiadzie. Jako środek ostrożności odradza się stosowanie tikagreloru u pacjentów z nefropatią moczanową. Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP): W trakcie leczenia tikagrelorem bardzo rzadko zgłaszano zakrzepową plamicę małopłytkową (TTP). Charakteryzuje się ona małopłytkowością i mikroangiopatyczną niedokrwistością hemolityczną związaną z objawami neurologicznymi, zaburzeniami czynności nerek lub gorączką. TTP jest potencjalnie śmiertelnym schorzeniem wymagającym szybkiego leczenia, w tym plazmaferezy. Zakłócenia testów czynnościowych płytek krwi wykonywanych w celu zdiagnozowania małopłytkowości zależnej od heparyny (ang. *heparin induced thrombocytopenia*, HIT). W czynnościowym teście aktywacji płytek indukowanej heparyną (ang. *heparin induced platelet activation*, HIPA) stosowanym do diagnozowania HIT, przeciwciała przeciwko kompleksowi czynnik płytkowy 4/heparyna w surowicy pacjenta aktywują płytki krwi zdrowych dawców w obecności heparyny. U pacjentów przyjmujących tikagrelor zgłaszano fałszywie ujemne wyniki testów czynnościowych płytek krwi (w tym m.in. testu HIPA) mających na celu zdiagnozowanie HIT. Jest to związane z hamowaniem receptora $P2Y_{12}$ na zdrowych płytkach dawcy przez tikagrelor obecny w surowicy / osoczu pacjenta. Informacje na temat równoczesnego leczenia tikagrelorem są wymagane do interpretacji wyników testów czynnościowych płytek krwi, stosowanych do diagnozy HIT. U pacjentów, u których rozwinęła się małopłytkowość zależna od heparyny, należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka dalszego leczenia tikagrelorem, biorąc pod uwagę zarówno prozakrzepowy stan HIT, jak i zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia podczas jednoczesnego leczenia antykoagulantem i tikagrelorem. Inne: Na podstawie zaobserwowanej w badaniu PLATO zależności pomiędzy dawką podtrzymującą kwasu acetylosalicylowego a względną skutecznością tikagreloru w porównaniu do klopidogrelu, nie zaleca się jednoczesnego stosowania tikagreloru i kwasu acetylosalicylowego w dużych dawkach podtrzymujących (>300 mg), (patrz punkt 5.1 w ChPL). Przedwczesne przerwanie leczenia: Przedwczesne przerwanie jakiegokolwiek leczenia przeciwpłytkowego, również produktem Brilique, może skutkować zwiększonym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru spowodowanego chorobą podstawową. Dlatego należy unikać przedwczesnego przerywania leczenia. **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Profil bezpieczeństwa tikagreloru był oceniany w ramach wyników dwóch dużych badań fazy 3 (PLATO i PEGASUS), obejmujących ponad 39 000 pacjentów (patrz punkt 5.1 w ChPL). W badaniu PLATO u pacjentów otrzymujących tikagrelor stwierdzono większą częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych niż w grupie otrzymującej klopidogrel (7,4% wobec 5,4%). W badaniu PEGASUS u pacjentów otrzymujących tikagrelor stwierdzono większą częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu z pacjentami leczonymi ASA w monoterapii (16,1% w grupie leczonej tikagrelorem w dawce 60 mg w skojarzeniu z ASA wobec 8,5% w grupie otrzymującej ASA w monoterapii). Najczęstszymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych tikagrelorem były krwawienie i duszność (patrz punkt 4.4 w ChPL). Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych: Poniższe działania niepożądane rozpoznano w wyniku badań lub zgłoszono po wprowadzeniu tikagreloru do obrotu (tabela 1). Działania niepożądane wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (ang. *System Organ Class*, SOC) MedDRA. W obrębie każdej grupy SOC działania niepożądane uporządkowano według częstości występowania. Częstość określono następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<10 000), nieznana (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 1 – Działania niepożądane przedstawione według częstości występowania oraz klasyfikacji układów i narządów (SOC)**

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Częstość nieznana |
|---|---|---|---|---|
| *Łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy)* | | | Krwawienia z guza[a] | |
| *Zaburzenia krwi i układu chłonnego* | Zaburzenia krwi, krwawienia[b] | | | Zakrzepowa plamica małopłytkowa[c] |
| *Zaburzenia układu immunologicznego* | | | Nadwrażliwość, w tym obrzęk naczynioruchowy[c] | |
| *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania* | Hiperurykemia[d] | Dna moczanowa/Dnawe zapalenie stawów | | |
| *Zaburzenia psychiczne* | | | Splątanie | |
| *Zaburzenia układu nerwowego* | | Zawroty głowy, omdlenia, bóle głowy | Krwotok śródczaszkowy | |
| *Zaburzenia oka* | | | Krwotok do oka[e] | |
| *Zaburzenia ucha i błędnika* | | Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego | Krwotok do ucha | |
| *Zaburzenia naczyń* | | Niedociśnienie | | |
| *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia* | Duszność | Krwawienia z układu oddechowego[f] | | |
| *Zaburzenia żołądka i jelit* | | Krwotok z przewodu pokarmowego[g], biegunka, nudności, niestrawność, zaparcia | Krwotok zaotrzewnowy | |
| *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej* | | Krwawienia podskórne lub do skóry właściwej[h], wysypka, świąd | | |
| *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej* | | | Krwawienia do mięśni[i] | |
| *Zaburzenia nerek i dróg moczowych* | | Krwawienie z układu moczowego[j] | | |
| *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi* | | | Krwawienia z układu rozrodczego[k] | |
| *Badania diagnostyczne* | | Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi[d] | | |
| *Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach* | | Krwotok po zabiegu, krwawienia pourazowe[l] | | |

[a] np. krwawienie z nowotworu pęcherza moczowego, wrzodu żołądka, nowotworu okrężnicy [b] np. zwiększona skłonność do powstawania siniaków, krwiak samoistny, skaza krwotoczna [c] Zaobserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu [d] Dane dotyczące częstości pochodzą z obserwacji laboratoryjnych (zwiększenie stężenia kwasu moczowego do >górna granica normy w stosunku do stanu wyjściowego poniżej lub zakresie normy. Zwiększenie stężenia kreatyniny o >50% w stosunku do stanu wyjściowego.) i nie stanowią ogólnej częstości ze zgłoszeń wszystkich zdarzeń niepożądanych. [e] np. krwawienie do spojówki, siatkówki, gałki ocznej [f] np. krwotok z nosa, krwioplucie [g] np. krwawienie z dziąseł, krwotok z odbytu, krwotok z wrzodu żołądka [h] np. siniaki, krwotok do skóry, wybroczyny krwawe [i] np. krwawienie do stawu, krwotok mięśniowy [j] np. krwiomocz, krwotoczne zapalenie pęcherza [k] np. krwotok z pochwy, hematospermia, krwotok pomenopauzalny [l] np. stłuczenie, krwiak urazowy, krwotok urazowy Opis wybranych działań niepożądanych: *Krwawienia*: *Wyniki badania PLATO dotyczące krwawień:* Ogólny wynik dotyczący częstości krwawień w badaniu PLATO przedstawiono w tabeli 2.

**Tabela 2 – Analiza wszystkich zdarzeń krwotocznych, wartości oszacowane metodą Kaplana-Meiera po 12 miesiącach (PLATO)**

| | Tikagrelor 90 mg dwa razy na dobę N=9235 | Klopidogrel N=9186 | Wartość *p** |
|---|---|---|---|
| Poważne krwawienia ogółem, PLATO | 11,6 | 11,2 | 0,4336 |
| Poważne prowadzące do zgonu/zagrażające życiu, PLATO | 5,8 | 5,8 | 0,6988 |
| Poważne, niezwiązane z CABG, PLATO | 4,5 | 3,8 | 0,0264 |
| Poważne, niezwiązane z zabiegami, PLATO | 3,1 | 2,3 | 0,0058 |
| Poważne + niewielkie ogółem, PLATO | 16,1 | 14,6 | 0,0084 |
| Poważne + niewielkie, niezwiązane z zabiegami, PLATO | 5,9 | 4,3 | <0,0001 |
| Poważne, definicja TIMI | 7,9 | 7,7 | 0,5669 |
| Poważne + niewielkie, definicja TIMI | 11,4 | 10,9 | 0,3272 |

**Definicje kategorii krwawień: Poważne krwawienie prowadzące do zgonu/zagrażające życiu:** krwawienie jawne klinicznie, ze zmniejszeniem o >50 g/l stężenia hemoglobiny lub z przetoczeniem ≥4 jednostek masy erytrocytarnej; lub prowadzące do zgonu; lub śródczaszkowe; lub do worka osierdziowego z tamponadą serca; lub ze wstrząsem hipowolemicznym lub ciężkim niedociśnieniem wymagającym podania leków wazopresyjnych lub wykonania zabiegu chirurgicznego.
**Poważne inne:** jawne klinicznie, ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o 30 – 50 g/l lub z przetoczeniem 2 – 3 jednostek masy erytrocytarnej; lub prowadzące do znacznej niepełnosprawności. **Niewielkie krwawienie:** wymaga interwencji medycznej w celu jego zatrzymania lub wyleczenia. **Poważne krwawienie zdefiniowane wg TIMI:** jawne klinicznie, ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o >50 g/l lub z krwotokiem śródczaszkowym. **Niewielkie krwawienie zdefiniowane wg TIMI:** jawne klinicznie, ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o 30 – 50 g/l.
*Wartość *p* obliczono z użyciem modelu proporcjonalnych hazardów Coxa z grupą badaną, jako jedyną zmienną wyjaśniającą.
Tikagrelor i klopidogrel nie różniły się pod względem częstości występowania poważnych prowadzących do zgonu/zagrażających życiu krwawień wg PLATO, poważnych krwawień ogółem wg PLATO, poważnych krwawień wg TIMI czy niewielkich krwawień wg TIMI (tabela 2). Jednak więcej poważnych i niewielkich krwawień ogółem wg kryteriów badania PLATO występowało w grupie tikagreloru w porównaniu z klopidogrelem. U jedynie niewielkiej liczby pacjentów uczestniczących w badaniu PLATO wystąpiły krwawienia prowadzące do zgonu: 20 (0,2%) w grupie otrzymującej tikagrelor i 23 (0,3%) w grupie otrzymującej klopidogrel (patrz punkt 4.4 w ChPL). Wiek, płeć, masa ciała, rasa, region geograficzny, schorzenia współistniejące, równocześnie stosowane leczenie i historia choroby, w tym przebyty udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny, nie stanowiły czynników predykcyjnych poważnych krwawień ogółem lub poważnych krwawień niezwiązanych z zabiegami wg kryteriów badania PLATO. W związku z tym nie zidentyfikowano żadnej grupy, w której istniałoby zwiększone ryzyko jakiejś podgrupy krwawień. Krwawienie związane z CABG: W badaniu PLATO u 42% z 1584 pacjentów (12% kohorty), u których wykonano zabieg CABG, wystąpiło poważne prowadzące do zgonu/zagrażające życiu krwawienie wg kryteriów badania PLATO, przy czym nie stwierdzono różnicy pomiędzy leczonymi grupami. Zakończone zgonem krwawienie po CABG wystąpiło u 6 pacjentów w każdej grupie badanej (patrz punkt 4.4 w ChPL). Krwawienia niezwiązane z CABG i krwawienia niezwiązane z zabiegami: Tikagrelor i klopidogrel nie różniły się pod względem poważnych, niezwiązanych z CABG, prowadzących do zgonu/zagrażających życiu krwawień wg definicji krwawień PLATO, jednak poważne krwawienia ogółem wg PLATO, poważne krwawienia wg TIMI oraz poważne + niewielkie krwawienia wg TIMI występowały częściej w grupie otrzymującej tikagrelor. Analogicznie, gdy wyeliminowano wszystkie krwawienia związane z zabiegami, okazało się, że więcej krwawień występowało w grupie otrzymującej tikagrelor niż klopidogrel (tabela 2). Do przerwania leczenia z powodu krwawień niezwiązanych z zabiegami dochodziło częściej w grupie tikagreloru (2,9%) niż w grupie klopidogrelu (1,2%; p<0,001). Krwawienia śródczaszkowe: W badaniu PLATO stwierdzono większą liczbę krwawień śródczaszkowych niezwiązanych z zabiegami w przypadku tikagreloru (n=27 krwawień u 26 pacjentów, 0,3%) niż w przypadku klopidogrelu (n=14 krwawień, 0,2%), w tym 11 krwawień w przypadku tikagreloru i 1 w przypadku klopidogrelu prowadziło do zgonu. Nie stwierdzono różnicy pod względem ogólnej liczby krwawień prowadzących do zgonu. *Wyniki badania PEGASUS dotyczące krwawień:* Ogólny wynik dotyczący zdarzeń krwotocznych w badaniu PEGASUS przedstawiono w tabeli 3.

**Tabela 3 – Analiza wszystkich zdarzeń krwotocznych, wartości oszacowane metodą Kaplana-Meiera po 36 miesiącach (PEGASUS)**

| | Tikagrelor 60 mg dwa razy na dobę + ASA N=6958 | | ASA w monoterapii N=6996 | |
|---|---|---|---|---|
| **Punkty końcowe oceny bezpieczeństwa** | **KM%** | **Współczynnik ryzyka (95% CI)** | **KM%** | ***Wartość p*** |
| **Kategorie krwawień zdefiniowane wg TIMI** | | | | |
| Poważne krwawienie wg TIMI | 2,3 | 2,32 (1,68, 3,21) | 1,1 | <0,0001 |
| Prowadzące do zgonu | 0,3 | 1,00 (0,44, 2,27) | 0,3 | 1,0000 |
| Krwawienie śródczaszkowe (ICH) | 0,6 | 1,33 (0,77, 2,31) | 0,5 | 0,3130 |
| Inne poważne krwawienie wg TIMI | 1,6 | 3,61 (2,31, 5,65) | 0,5 | <0,0001 |
| Poważne lub niewielkie krwawienie wg TIMI | 3,4 | 2,54 (1,93, 3,35) | 1,4 | <0,0001 |
| Poważne lub niewielkie krwawienie wymagające pomocy medycznej wg TIMI | 16,6 | 2,64 (2,35, 2,97) | 7,0 | <0,0001 |
| **Kategorie krwawień zdefiniowane w badaniu PLATO** | | | | |
| Poważne krwawienie w badaniu PLATO | 3,5 | 2,57 (1,95, 3,37) | 1,4 | <0,0001 |
| Prowadzące do zgonu/zagrażające życiu | 2,4 | 2,38 (1,73, 3,26) | 1,1 | <0,0001 |
| Inne poważne krwawienie w badaniu PLATO | 1,1 | 3,37 (1,95, 5,83) | 0,3 | <0,0001 |
| Poważne lub niewielkie krwawienie w badaniu PLATO | 15,2 | 2,71 (2,40, 3,08) | 6,2 | <0,0001 |

**Definicje kategorii krwawień: Poważne krwawienie wg TIMI:** śmiertelne krwawienie, LUB dowolne krwawienie śródczaszkowe, LUB jawne klinicznie oznaki krwawienia związanego ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny (Hgb) o ≥50 g/l, lub jeśli brak jest danych na temat stężenia Hgb, zmniejszenie hematokrytu (Hct) o 15%. **Krwawienie prowadzące do zgonu:** incydent krwotoczny, który bezpośrednio doprowadził do zgonu w ciągu 7 dni. **ICH:** krwawienie śródczaszkowe. **Inne poważne krwawienie wg TIMI:** poważne krwawienie wg TIMI nieprowadzące do zgonu i niebędące ICH. **Niewielkie krwawienie wg TIMI:** jawne klinicznie, ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o 30 – 50 g/l. **Krwawienie wymagające pomocy medycznej wg TIMI:** krwawienie wymagające interwencji, LUB prowadzące do hospitalizacji, LUB wymagające oceny. **Poważne prowadzące do zgonu/zagrażające życiu wg badania PLATO:** krwawienie prowadzące do zgonu, LUB krwawienie śródczaszkowe, LUB krwawienie do worka osierdziowego z tamponadą serca, LUB ze wstrząsem hipowolemicznym lub z ciężkim niedociśnieniem wymagającym podania leków wazopresyjnych/inotropowych lub wykonania zabiegu chirurgicznego LUB jawne klinicznie ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o >50 g/l lub przetoczeniem ≥4 jednostek masy erytrocytarnej. **Inne poważne krwawienie wg badania PLATO:** prowadzące do istotnej niepełnosprawności, LUB jawne klinicznie, ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o 30 – 50 g/l, LUB z przetoczeniem 2 – 3 jednostek masy erytrocytarnej. **Niewielkie krwawienie wg badania PLATO:** wymaga interwencji medycznej w celu jego zatrzymania lub wyleczenia. W badaniu PEGASUS częstość występowania poważnych krwawień wg TIMI podczas stosowania tikagreloru w dawce 60 mg dwa razy na dobę była większa niż podczas stosowania ASA w monoterapii. Nie stwierdzono zwiększenia ryzyka krwawień w przypadku krwawień prowadzących do zgonu i jego jedynie niewielkie zwiększenie obserwowano w przypadku krwotoków śródczaszkowych, w porównaniu ze stosowaniem ASA w monoterapii. W badaniu obserwowano nieliczne krwawienia prowadzące do zgonu, 11 (0,3%) podczas stosowania tikagreloru w dawce 60 mg i 12 (0,3%) podczas stosowania ASA w monoterapii. Obserwowane zwiększenie ryzyka poważnych krwawień wg TIMI podczas stosowania tikagreloru w dawce 60 mg wynikało przede wszystkim z większej częstości innych poważnych krwawień wg TIMI, związanych ze zdarzeniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego. Stwierdzono zwiększenie częstości krwawień, podobne do zwiększenia poważnych krwawień wg TIMI, w przypadku kategorii poważnych lub niewielkich krwawień wg TIMI i poważnych krwawień w badaniu PLATO i poważnych lub niewielkich krwawień w badaniu PLATO (patrz tabela 5 w ChPL). Do przerwania leczenia z powodu krwawień dochodziło częściej podczas stosowania tikagreloru w dawce 60 mg niż podczas stosowania ASA w monoterapii (6,2% oraz 1,5%). Większość z tych krwawień miała mniejsze nasilenie (klasyfikowano je jako krwawienia wymagające pomocy medycznej wg TIMI), np. krwotoki z nosa, siniaki i krwiaki. Profil krwawień związanych ze stosowaniem tikagreloru w dawce 60 mg był spójny w szeregu wyodrębnionych wcześniej podgrup (np. wg wieku, płci, masy ciała, rasy, regionu geograficznego, stanów współistniejących, równocześnie stosowanego leczenia i historii choroby) w przypadku poważnych krwawień wg TIMI, poważnych lub niewielkich krwawień wg TIMI i poważnych krwawień wg PLATO. Krwawienia śródczaszkowe: Samoistne krwawienia śródczaszkowe (ICH) obserwowano z podobną częstością u pacjentów otrzymujących tikagrelor w dawce 60 mg i ASA w monoterapii (n=13, 0,2% w obu badanych grupach). W przypadku ICH urazowych i związanych z zabiegami zaobserwowano niewielkie zwiększenie ich częstości występowania u pacjentów leczonych tikagrelorem w dawce 60 mg (n=15, 0,2%) w porównaniu z ASA w monoterapii (n=10; 0,1%). Wystąpiło 6 przypadków krwawienia śródczaszkowego prowadzącego do zgonu podczas leczenia tikagrelorem w dawce 60 mg i 5 przypadków krwawienia śródczaszkowego prowadzącego do zgonu podczas stosowania ASA w monoterapii. Częstość występowania krwawień śródczaszkowych była niewielka w obu leczonych grupach, biorąc pod uwagę znaczne obciążenie badanej populacji chorobami współistniejącymi i czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. *Duszność*: Pacjenci leczeni tikagrelorem zgłaszają duszność, uczucie braku tchu. W badaniu PLATO zdarzenia niepożądane zgłaszane jako duszność (duszność, duszność spoczynkowa, duszność powysiłkowa, duszność napadowa nocna lub nocna duszność), gdy zestawione łącznie, zgłaszało 13,8% pacjentów leczonych tikagrelorem i 7,8% pacjentów leczonych klopidogrelem. U 2,2% pacjentów leczonych tikagrelorem i u 0,6% leczonych klopidogrelem prowadzący badanie PLATO uznali duszność za przyczynowo związaną z leczeniem i było kilka przypadków ciężkiej duszności (0,14% tikagrelor; 0,02% klopidogrel), (patrz punkt 4.4 w ChPL). Większość zdarzeń niepożądanych zgłaszanych jako duszność miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i większość była zgłaszana jako pojedynczy epizod wcześnie na początku leczenia. W porównaniu z klopidogrelem, pacjenci z astmą/POChP leczeni tikagrelorem mogą mieć zwiększone ryzyko pojawienia się nie-ciężkiej duszności (3,29 % tikagrelor vs 0,53% klopidogrel) i ciężkiej duszności (0,38% tikagrelor vs 0,00% klopidogrel). W wartościach bezwzględnych, to ryzyko jest wyższe niż dla całej populacji badania PLATO. Należy zachować ostrożność stosując tikagrelor u pacjentów z astmą i (lub) POChP w wywiadzie (patrz punkt 4.4 w ChPL). Około 30% epizodów duszności ustępowało w ciągu 7 dni. W badaniu PLATO brali udział pacjenci z zastoinową niewydolnością serca, POChP albo astmą w wywiadzie; ci pacjenci, i pacjenci w podeszłym wieku, częściej zgłaszali duszność. 0,9% pacjentów w grupie leczonej tikagrelorem zrezygnowało z leczenia z powodu duszności w porównaniu do 0,1% w grupie leczonej klopidogrelem. Zwiększona częstość epizodów duszności w trakcie stosowania tikagreloru nie jest związana z nową lub pogarszającą się chorobą serca lub płuc (patrz punkt 4.4 w ChPL). Tikagrelor nie wpływa na testy czynnościowe płuc. W badaniu PEGASUS duszność odnotowano u 14,2% pacjentów otrzymujących tikagrelor w dawce 60 mg dwa razy na dobę i u 5,5% pacjentów otrzymujących ASA w monoterapii. Podobnie jak w badaniu PLATO, większość przypadków zgłoszonej duszności miała nasilenie lekkie do umiarkowanego (patrz punkt 4.4 w ChPL). Pacjenci, którzy zgłaszali duszność, byli na ogół starsi i częściej mieli duszność, POChP lub astmę w wywiadzie. *Badania diagnostyczne*: Zwiększenie stężenia kwasu moczowego: w badaniu PLATO zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy powyżej górnej granicy normy wystąpiło u 22% pacjentów otrzymujących tikagrelor w porównaniu do 13% pacjentów stosujących klopidogrel. Odpowiednie liczby w badaniu PEGASUS wynosiły 9,1%, 8,8% i 5,5% odpowiednio dla tikagreloru w dawce 90 mg, tikagreloru w dawce 60 mg i placebo. Średnie stężenie kwasu moczowego w surowicy wzrosło o około 15% u osób stosujących tikagrelor w porównaniu do wzrostu o około 7,5% wśród leczonych klopidogrelem. Po zakończeniu leczenia zaobserwowano zmniejszenie stężenia kwasu moczowego do około 7% u chorych leczonych tikagrelorem, ale nie stwierdzono zmniejszenia w przypadku klopidogrelu. W badaniu PEGASUS stwierdzono odwracalne zwiększenie średniego stężenia kwasu moczowego w surowicy o 6,3% i 5,6% w przypadku odpowiednio tikagreloru w dawce 90 mg i 60 mg, wobec zmniejszenia go o 1,5% w grupie placebo. W badaniu PLATO częstość występowania dnawego zapalenia stawów wynosiła 0,2% w grupie tikagreloru wobec 0,1% w grupie klopidogrelu. Odpowiednie częstości występowania dny/dnawego zapalenia stawów w badaniu PEGASUS wynosiły 1,6%, 1,5% i 1,1% odpowiednio w przypadku tikagreloru w dawce 90 mg, tikagreloru w dawce 60 mg i placebo. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, Faks + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl **Podmiot odpowiedzialny:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Szwecja **Pozwolenie wydane przez Komisję Europejską numer:** EU/1/10/655/001-006 **Kategoria dostępności: Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza. Przed zastosowaniem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego zatwierdzoną dn. 12 września 2019 r. Dodatkowe informacje dostępne na życzenie:** AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o., ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa, tel. +48 22 245 73 00, fax. +48 22 485 30 07, www.astrazeneca.pl

**Informacja o Leku**

Brilique (tikagrelor) – 60 mg tabletki powlekane. **Skład jakościowy i ilościowy:** Każda tabletka powlekana zawiera 60 mg tikagreloru. Produkt leczniczy Brilique zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na jedną dawkę, tzn., że jest zasadniczo „wolny od sodu". Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 w ChPL. **Postać farmaceutyczna:** Tabletka powlekana. Okrągłe, obustronnie wypukłe, różowe tabletki z oznakowaniem „60" nad „T" po jednej stronie oraz gładkie po drugiej stronie. **Wskazania do stosowania:** Produkt leczniczy Brilique, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA), jest wskazany w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych pacjentów: • z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) lub • z zawałem mięśnia sercowego (zawał serca) w wywiadzie i wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych (patrz punkty 4.2 i 5.1 w ChPL). **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie: Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Brilique powinni codziennie przyjmować również małą dawkę podtrzymującą kwasu acetylosalicylowego (ASA) 75-150 mg, jeśli nie jest to indywidualnie przeciwwskazane. *Ostre zespoły wieńcowe:* Stosowanie produktu leczniczego Brilique należy rozpocząć od pojedynczej dawki nasycającej 180 mg (2 tabletki o mocy 90 mg) i kontynuować leczenie dawką 90 mg dwa razy na dobę. U pacjentów z OZW czas trwania leczenia produktem Brilique 90 mg dwa razy na dobę, powinien wynosić 12 miesięcy, chyba, że istnieją wskazania kliniczne do przerwania leczenia (patrz punkt 5.1 w ChPL). *Zawał mięśnia sercowego w wywiadzie* Zalecaną dawką produktu Brilique jest 60 mg dwa razy na dobę, jeśli potrzebne jest przedłużone leczenie pacjentów z przebytym, co najmniej rok temu, zawałem serca w wywiadzie i z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych (patrz punkt 5.1 w ChPL). Leczenie można zacząć bez przerywania, jako kontynuację początkowego rocznego leczenia produktem leczniczym Brilique 90 mg lub innym lekiem hamującym receptory difosforanu adenozyny (ADP) u pacjentów z OZW i wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Leczenie można również rozpocząć do 2 lat po zawale serca lub w ciągu roku od zaprzestania leczenia poprzednim inhibitorem receptora ADP. Dane kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tikagreloru ponad 3 lata długotrwałego leczenia są ograniczone. Jeżeli potrzebna jest zmiana leku, pierwszą dawkę produktu Brilique należy podać 24 godziny po ostatniej dawce innego leku przeciwpłytkowego. *Pominięcie dawki* Należy także unikać błędów w dawkowaniu. W przypadku pominięcia dawki produktu Brilique pacjent powinien zastosować tylko jedną tabletkę (następną dawkę) zgodnie z przyjętym schematem dawkowania. *Szczególne grupy pacjentów Osoby w podeszłym wieku* U osób w podeszłym wieku nie jest wymagane dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2 w ChPL). *Zaburzenia czynności nerek* Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2 w ChPL). *Zaburzenia czynności wątroby* Nie prowadzono badań dotyczących stosowania tikagreloru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i z tego powodu jego stosowanie u tych pacjentów jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 w ChPL). Dostępne są jedynie ograniczone informacje na temat stosowania produktu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Dostosowanie dawki nie jest konieczne, jednak tikagrelor należy stosować ostrożnie (patrz punkty 4.4 i 5.2 w ChPL). U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkt 5.2 w ChPL). *Dzieci i młodzież* Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tikagreloru u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych. Sposób podawania: Podanie doustne. Produkt Brilique może być stosowany podczas posiłku lub niezależnie od posiłku. W przypadku pacjentów, którzy mają trudność z połknięciem tabletki/tabletek w całości, tabletki można rozgnieść na drobny proszek, zmieszać z połową szklanki wody i natychmiast wypić. Szklankę należy następnie przepłukać wodą (kolejne pół szklanki wody) i ponownie wypić zawartość. Zmieszaną z wodą rozgniecioną tabletkę (lub tabletki) można również podać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy (CH8 lub większy). Ważne jest, aby przepłukać zgłębnik nosowo-żołądkowy wodą po podaniu mieszaniny. **Przeciwwskazania:** • Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 w ChPL (patrz punkt 4.8 w ChPL). • Czynne krwawienie patologiczne. • Krwotok śródczaszkowy w wywiadzie (patrz punkt 4.8 w ChPL). • Ciężkie zaburzenie czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2 w ChPL). • Jednoczesne stosowanie tikagreloru i silnych inhibitorów enzymu CYP3A4 (np. ketokonazol, klarytromycyna, nefazodon, rytonawir i atazanawir), ponieważ może prowadzić do istotnego zwiększenia narażenia na tikagrelor (patrz punkt 4.5 w ChPL). **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Ryzyko krwawień U pacjentów, u których stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia krwawień, należy rozważyć stosunek zagrożeń do korzyści związanych z zapobieganiem zdarzeniom sercowo-naczyniowym (patrz punkty 4.8 i 5.1 w ChPL). W przypadku istnienia wskazań klinicznych do stosowania tikagreloru należy stosować go ostrożnie u następujących grup pacjentów: • Pacjenci ze skłonnością do krwawień (np. ze względu na niedawne urazy, zabiegi chirurgiczne, zaburzenia krzepnięcia, czynne lub niedawne krwawienia z przewodu pokarmowego). Stosowanie tikagreloru jest przeciwwskazane u pacjentów z czynnym, patologicznym krwawieniem, u pacjentów z krwotokiem śródczaszkowym w wywiadzie oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3 w ChPL). • Pacjenci stosujący jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko krwawień (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), doustne leki przeciwzakrzepowe i (lub) leki fibrynolityczne) zastosowane w ciągu 24 godzin przed zażyciem dawki tikagreloru. Transfuzja płytek nie powodowała odwrócenia działania przeciwpłytkowego tikagreloru u zdrowych ochotników i jest mało prawdopodobne, aby była korzystna klinicznie u pacjentów z krwawieniami. Ponieważ zastosowanie desmopresyny wraz z tikagrelorem nie skraca standardowego czasu krwawienia, wątpliwe jest, aby desmopresyna była skuteczna w leczeniu klinicznych incydentów krwawienia (patrz punkt 4.5 ChPL). Leczenie przeciwfibrynolityczne (kwas aminokapronowy lub kwas traneksamowy) i (lub) leczenie rekombinowanym czynnikiem VIIa mogą zwiększać hemostazę. Tikagrelor może być ponownie zastosowany, jeśli przyczyna krwawienia została zidentyfikowana i opanowana. Zabiegi chirurgiczne Należy poinstruować pacjentów, aby przed planowanymi zabiegami chirurgicznymi i zastosowaniem jakichkolwiek nowych leków informowali lekarzy i lekarzy stomatologów o stosowaniu tikagreloru. U pacjentów biorących udział w badaniu PLATO, którzy byli poddawani pomostowaniu aortalno-wieńcowemu (CABG), w grupie leczonej tikagrelorem wystąpiło więcej krwawień niż w grupie leczonej klopidogrelem, jeśli stosowanie leku przerwano na jeden dzień przed zabiegiem, ale jeśli stosowanie leku przerwano na dwa lub więcej dni przed zabiegiem, liczba ciężkich krwawień była podobna w obu grupach (patrz punkt 4.8). Jeśli pacjent ma być poddany planowemu zabiegowi chirurgicznemu i działanie przeciwpłytkowe nie jest pożądane, tikagrelor należy odstawić na 5 dni przed zabiegiem (patrz punkt 5.1 w ChPL). Pacjenci po przebytym niedokrwiennym udarze mózgu Pacjenci z OZW po przebytym niedokrwiennym udarze mózgu mogą być leczeni tikagrelorem przez maksymalnie 12 miesięcy (badanie PLATO). Do badania PEGASUS nie włączano pacjentów z zawałem serca w wywiadzie i z przebytym niedokrwiennym udarem mózgu. Dlatego, z uwagi na brak danych, nie zaleca się leczenia tych pacjentów powyżej roku. Zaburzenia czynności wątroby Stosowanie tikagreloru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.2 i 4.3 w ChPL). Istnieją jedynie ograniczone doświadczenia ze stosowaniem tikagreloru u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby, w związku z tym zaleca się zachowanie ostrożności u tych chorych (patrz punkty 4.2 i 5.2 w ChPL). Pacjenci z ryzykiem wystąpienia incydentów bradykardii Monitorowanie parametrów EKG w badaniu Holtera wykazało zwiększoną częstość występowania w większości bezobjawowych pauz komorowych podczas leczenia tikagrelorem w porównaniu z klopidogrelem. Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem incydentów bradykardii (np. pacjenci bez rozrusznika z zespołem chorego węzła zatokowego, z blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia, lub u których występują omdlenia związane z bradykardią) zostali wykluczeni z głównych badań oceniających bezpieczeństwo i skuteczność stosowania tikagreloru. Dlatego też, ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne, tikagrelor powinien być stosowany w tej grupie pacjentów z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 5.1 w ChPL). Dodatkowo należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tikagreloru z produktami leczniczymi wywołującymi bradykardię. Jednak nie było dowodów na klinicznie znaczące działania niepożądane obserwowane w badaniu PLATO po jednoczesnym podaniu z jednym lub więcej produktami leczniczymi wywołującymi bradykardię (tj. 96% beta-adrenolityki, 33% antagoniści wapnia diltiazem i werapamil oraz 4% digoksyna) (patrz punkt 4.5 w ChPL). W badaniu PLATO, w podgrupie poddanej badaniu Holtera, u pacjentów stosujących tikagrelor, częściej niż u pacjentów przyjmujących klopidogrel, obserwowano pauzy komorowe ≥3 sekundy w ostrej fazie ostrego zespołu wieńcowego (OZW). Zwiększenie liczby wykrytych dzięki badaniu Holtera pauz komorowych podczas leczenia tikagrelorem było wyraźniejsze u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca niż w populacji ogólnej w ostrej fazie OZW, ale nie w obserwacji jednomiesięcznej stosowania tikagreloru, ani nie w porównaniu z klopidogrelem. Nie stwierdzono żadnych niepożądanych konsekwencji klinicznych towarzyszących tej dysproporcji (w tym omdleń lub wszczepień rozrusznika serca) w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.1 w ChPL). Duszność Pacjenci leczeni tikagrelorem zgłaszali występowanie duszności. Duszność jest zwykle łagodna do umiarkowanej i często ustępuje bez konieczności odstawienia leku. U pacjentów z astmą/przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) może dojść do zwiększenia bezwzględnego ryzyka duszności podczas stosowania tikagreloru. Tikagrelor powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z astmą i (lub) POChP w wywiadzie. Mechanizm występowania duszności nie został wyjaśniony. Jeśli pacjent zgłosi nowe incydenty duszności, wydłuży się czas ich trwania lub pogorszą się objawy duszności podczas leczenia tikagrelorem, należy przeprowadzić pełną diagnostykę i jeśli pacjent źle znosi ten stan, należy przerwać leczenie tikagrelorem. Dokładniejsze informacje podano w punkcie 4.8 w ChPL. Zwiększenie stężenia kreatyniny Podczas leczenia tikagrelorem może wzrosnąć stężenie kreatyniny. Mechanizm tego zjawiska nie został ustalony. Należy wykonywać badania kontrolne czynności nerek zgodnie ze stosowaną praktyką kliniczną. U pacjentów z OZW zaleca się kontrolę czynności nerek również po miesiącu od rozpoczęcia leczenia tikagrelorem, ze zwróceniem szczególnej uwagi na pacjentów w wieku ≥75 lat, pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek i tych, którzy stosują leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny (ARB). Zwiększenie stężenia kwasu moczowego W trakcie leczenia tikagrelorem może się rozwinąć hiperurykemia (patrz punkt 4.8 w ChPL). Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z hiperurykemią lub dnawym zapaleniem stawów w wywiadzie. Jako środek ostrożności odradza się stosowanie tikagreloru u pacjentów z nefropatią moczanową. Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP) W trakcie leczenia tikagrelorem bardzo rzadko zgłaszano zakrzepową plamicę małopłytkową (TTP). Charakteryzuje się ona małopłytkowością i mikroangiopatyczną niedokrwistością hemolityczną związaną z objawami neurologicznymi, zaburzeniami czynności nerek lub gorączką. TTP jest potencjalnie śmiertelnym schorzeniem wymagającym szybkiego leczenia, w tym plazmaferezy. Zakłócenia testów czynnościowych płytek krwi wykonywanych w celu zdiagnozowania małopłytkowości zależnej od heparyny (ang. *heparin induced thrombocytopenia*, HIT). W czynnościowym teście aktywacji płytek indukowanej heparyną (ang. *heparin induced platelet activation*, HIPA) stosowanym do diagnozowania HIT, przeciwciała przeciwko kompleksowi czynnik płytkowy 4/heparyna w surowicy pacjenta aktywują płytki krwi zdrowych dawców w obecności heparyny. U pacjentów przyjmujących tikagrelor zgłaszano fałszywie ujemne wyniki testów czynnościowych płytek krwi (w tym m.in. testu HIPA) mających na celu zdiagnozowanie HIT. Jest to związane z hamowaniem receptora $P2Y_{12}$ na zdrowych płytkach dawcy przez tikagrelor obecny w surowicy / osoczu pacjenta. Informacje na temat równoczesnego leczenia tikagrelorem są wymagane do interpretacji wyników testów czynnościowych płytek krwi stosowanych do diagnozy HIT. U pacjentów, u których rozwinęła się małopłytkowość zależna od heparyny, należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka dalszego leczenia tikagrelorem, biorąc pod uwagę zarówno prozakrzepowy stan HIT, jak i zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia podczas jednoczesnego leczenia antykoagulantem i tikagrelorem. Inne Na podstawie zaobserwowanej w badaniu PLATO zależności pomiędzy dawką podtrzymującą kwasu acetylosalicylowego a względną skutecznością tikagreloru w porównaniu do klopidogrelu, nie zaleca się jednoczesnego stosowania tikagreloru i kwasu acetylosalicylowego w dużych dawkach podtrzymujących (>300 mg), (patrz punkt 5.1 w ChPL). Przedwczesne przerwanie leczenia Przedwczesne przerwanie jakiegokolwiek leczenia przeciwpłytkowego, również produktem Brilique, może skutkować zwiększonym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru spowodowanego chorobą podstawową. Dlatego należy unikać przedwczesnego przerywania leczenia. **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Profil bezpieczeństwa tikagreloru był oceniany w ramach wyników dwóch dużych badań fazy 3 (PLATO i PEGASUS), obejmujących ponad 39 000 pacjentów (patrz punkt 5.1 w ChPL). W badaniu PLATO u pacjentów otrzymujących tikagrelor stwierdzono większą częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych niż w grupie otrzymującej klopidogrel (7,4% wobec 5,4%). W badaniu PEGASUS u pacjentów otrzymujących tikagrelor stwierdzono większą częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu z pacjentami leczonymi ASA w monoterapii (16,1% w grupie leczonej tikagrelorem w dawce 60 mg w skojarzeniu z ASA wobec 8,5% w grupie otrzymującej ASA w monoterapii). Najczęstszymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych tikagrelorem były krwawienie i duszność (patrz punkt 4.4 w ChPL). Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych Poniższe działania niepożądane rozpoznano w wyniku badań lub zgłoszono po wprowadzeniu tikagreloru do obrotu (tabela 1). Działania niepożądane wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (ang. *System Organ Class*, SOC) MedDRA. W obrębie każdej grupy SOC działania niepożądane uporządkowano według częstości występowania. Częstość określono następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<10 000), nieznana (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 1 – Działania niepożądane przedstawione według częstości występowania oraz klasyfikacji układów i narządów (SOC)**

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Częstość nieznana |
|---|---|---|---|---|
| *Łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy)* | | | Krwawienia z guza[a] | |
| *Zaburzenia krwi i układu chłonnego* | Zaburzenia krwi, krwawienia[b] | | | Zakrzepowa plamica małopłytkowa[c] |
| *Zaburzenia układu immuno-logicznego* | | | Nadwrażliwość, w tym obrzęk naczynioruchowy[c] | |
| *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania* | Hiperurykemia[d] | Dna moczanowa/Dnawe zapalenie stawów | | |
| *Zaburzenia psychiczne* | | | Splątanie | |
| *Zaburzenia układu nerwowego* | | Zawroty głowy, omdlenia, bóle głowy | Krwotok śródczaszkowy | |
| *Zaburzenia oka* | | | Krwotok do oka[e] | |
| *Zaburzenia ucha i błędnika* | | Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego | Krwotok do ucha | |
| *Zaburzenia naczyń* | | Niedociśnienie | | |
| *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia* | Duszność | Krwawienia z układu oddechowego[f] | | |
| *Zaburzenia żołądka i jelit* | | Krwotok z przewodu pokar-mowego[g], biegunka, nudności, niestrawność, zaparcia | Krwotok zaotrzewnowy | |
| *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej* | | Krwawienia podskórne lub do skóry właściwej[h], wysypka, świąd | | |
| *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej* | | | Krwawienia do mięśni[i] | |
| *Zaburzenia nerek i dróg moczowych* | | Krwawienie z układu moczowego[j] | | |
| *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi* | | | Krwawienia z układu rozrodczego[k] | |
| *Badania diagnostyczne* | | Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi[d] | | |
| *Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach* | | Krwotok po zabiegu, krwawienia pourazowe[l] | | |

[a] np. krwawienie z nowotworu pęcherza moczowego, wrzodu żołądka, nowotworu okrężnicy [b] np. zwiększona skłonność do powstawania siniaków, krwiak samoistny, skaza krwotoczna [c] Zaobserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu [d] Dane dotyczące częstości pochodzą z obserwacji laboratoryjnych (zwiększenie stężenia kwasu moczowego do >górna granica normy w stosunku do stanu wyjściowego poniżej lub zakresie normy. Zwiększenie stężenia kreatyniny o >50% w stosunku do stanu wyjściowego.) i nie stanowią ogólnej częstości ze zgłoszeń wszystkich zdarzeń niepożądanych. [e] np. krwawienie do spojówki, siatkówki, gałki ocznej [f] np. krwotok z nosa, krwioplucie [g] np. krwawienie z dziąseł, krwotok z odbytu, krwotok z wrzodu żołądka [h] np. siniaki, krwotok do skóry, wybroczyny krwawe [i] np. krwawienie do stawu, krwotok mięśniowy [j] np. krwiomocz, krwotoczne zapalenie pęcherza [k] np. krwotok z pochwy, hematospermia, krwotok pomenopauzalny [l] np. stłuczenie, krwiak urazowy, krwotok urazowy

Opis wybranych działań niepożądanych: *Krwawienia*: *Wyniki badania PLATO dotyczące krwawień:* Ogólny wynik dotyczący częstości krwawień w badaniu PLATO przedstawiono w tabeli 2.

**Tabela 2 – Analiza wszystkich zdarzeń krwotocznych, wartości oszacowane metodą Kaplana-Meiera po 12 miesiącach (PLATO)**

| | Tikagrelor 90 mg dwa razy na dobę N=9235 | Klopidogrel N=9186 | Wartość *p** |
|---|---|---|---|
| Poważne krwawienia ogółem, PLATO | 11,6 | 11,2 | 0,4336 |
| Poważne prowadzące do zgonu/zagrażające życiu, PLATO | 5,8 | 5,8 | 0,6988 |
| Poważne, niezwiązane z CABG, PLATO | 4,5 | 3,8 | 0,0264 |
| Poważne, niezwiązane z zabiegami, PLATO | 3,1 | 2,3 | 0,0058 |
| Poważne + niewielkie ogółem, PLATO | 16,1 | 14,6 | 0,0084 |
| Poważne + niewielkie, niezwiązane z zabiegami, PLATO | 5,9 | 4,3 | <0,0001 |
| Poważne, definicja TIMI | 7,9 | 7,7 | 0,5669 |
| Poważne + niewielkie, definicja TIMI | 11,4 | 10,9 | 0,3272 |

**Definicje kategorii krwawień: Poważne krwawienie prowadzące do zgonu/zagrażające życiu:** krwawienie jawne klinicznie, ze zmniejszeniem o >50 g/l stężenia hemoglobiny lub z przetoczeniem ≥4 jednostek masy erytrocytarnej; lub prowadzące do zgonu; lub śródczaszkowe; lub do worka osierdziowego z tamponadą serca; lub ze wstrząsem hipowolemicznym lub ciężkim niedociśnieniem wymagającym podania leków wazopresyjnych lub wykonania zabiegu chirurgicznego. **Poważne inne:** jawne klinicznie, ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o 30 – 50 g/l lub z przetoczeniem 2 – 3 jednostek masy erytrocytarnej; lub prowadzące do znacznej niepełnosprawności. **Niewielkie krwawienie:** wymaga interwencji medycznej w celu jego zatrzymania lub wyleczenia. **Poważne krwawienie zdefiniowane wg TIMI:** jawne klinicznie, ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o >50 g/l lub z krwotokiem śródczaszkowym. **Niewielkie krwawienie zdefiniowane wg TIMI:** jawne klinicznie, ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o 30-50 g/l.

*Wartość *p* obliczono z użyciem modelu proporcjonalnych hazardów Coxa z grupą badaną, jako jedyną zmienną wyjaśniającą.

Tikagrelor i klopidogrel nie różniły się pod względem częstości występowania poważnych prowadzących do zgonu/zagrażających życiu krwawień wg PLATO, poważnych krwawień ogółem wg PLATO, poważnych krwawień wg TIMI czy niewielkich krwawień wg TIMI (tabela 2). Jednak więcej poważnych i niewielkich krwawień ogółem wg kryteriów badania PLATO występowało w grupie tikagreloru w porównaniu z klopidogrelem. U jedynie niewielkiej liczby pacjentów uczestniczących w badaniu PLATO wystąpiły krwawienia prowadzące do zgonu: 20 (0,2%) w grupie otrzymującej tikagrelor i 23 (0,3%) w grupie otrzymującej klopidogrel (patrz punkt 4.4 w ChPL). Wiek, płeć, masa ciała, rasa, region geograficzny, schorzenia współistniejące, równocześnie stosowane leczenie i historia choroby, w tym przebyty udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny, nie stanowiły czynników predykcyjnych poważnych krwawień ogółem lub poważnych krwawień niezwiązanych z zabiegami wg kryteriów badania PLATO. W związku z tym nie zidentyfikowano żadnej grupy, w której istniałoby zwiększone ryzyko jakiejś podgrupy krwawień. Krwawienie związane z CABG: W badaniu PLATO u 42% z 1584 pacjentów (12% kohorty), u których wykonano zabieg CABG, wystąpiło poważne prowadzące do zgonu/zagrażające życiu krwawienie wg kryteriów badania PLATO, przy czym nie stwierdzono różnicy pomiędzy leczonymi grupami. Zakończone zgonem krwawienie po CABG wystąpiło u 6 pacjentów w każdej grupie badanej (patrz punkt 4.4 w ChPL). Krwawienia niezwiązane z CABG i krwawienia niezwiązane z zabiegami: Tikagrelor i klopidogrel nie różniły się pod względem poważnych, niezwiązanych z CABG, prowadzących do zgonu/zagrażających życiu krwawień wg definicji krwawień PLATO, jednak poważne krwawienia ogółem wg PLATO, poważne krwawienia wg TIMI oraz poważne + niewielkie krwawienia wg TIMI występowały częściej w grupie otrzymującej tikagrelor. Analogicznie, gdy wyeliminowano wszystkie krwawienia związane z zabiegami, okazało się, że więcej krwawień występowało w grupie otrzymującej tikagrelor niż klopidogrel (tabela 2). Do przerwania leczenia z powodu krwawień niezwiązanych z zabiegami dochodziło częściej w grupie tikagreloru (2,9%) niż w grupie klopidogrelu (1,2%; p<0,001). Krwawienia śródczaszkowe: W badaniu PLATO stwierdzono większą liczbę krwawień śródczaszkowych niezwiązanych z zabiegami w przypadku tikagreloru (n=27 krwawień u 26 pacjentów, 0,3%) niż w przypadku klopidogrelu (n=14 krwawień, 0,2%), w tym 11 krwawień w przypadku tikagreloru i 1 w przypadku klopidogrelu prowadziło do zgonu. Nie stwierdzono różnicy pod względem ogólnej liczby krwawień prowadzących do zgonu. *Wyniki badania PEGASUS dotyczące krwawień:* Ogólny wynik dotyczący zdarzeń krwotocznych w badaniu PEGASUS przedstawiono w tabeli 3.

**Tabela 3 – Analiza wszystkich zdarzeń krwotocznych, wartości oszacowane metodą Kaplana-Meiera po 36 miesiącach (PEGASUS)**

| | Tikagrelor 60 mg dwa razy na dobę + ASA N=6958 | | ASA w monoterapii N=6996 | |
|---|---|---|---|---|
| **Punkty końcowe oceny bezpieczeństwa** | **KM%** | **Współczynnik ryzyka (95% CI)** | **KM%** | ***Wartość p*** |
| **Kategorie krwawień zdefiniowane wg TIMI** | | | | |
| Poważne krwawienie wg TIMI | 2,3 | 2,32 (1,68, 3,21) | 1,1 | <0,0001 |
| Prowadzące do zgonu | 0,3 | 1,00 (0,44, 2,27) | 0,3 | 1,0000 |
| Krwawienie śródczaszkowe (ICH) | 0,6 | 1,33 (0,77, 2,31) | 0,5 | 0,3130 |
| Inne poważne krwawienie wg TIMI | 1,6 | 3,61 (2,31, 5,65) | 0,5 | <0,0001 |
| Poważne lub niewielkie krwawienie wg TIMI | 3,4 | 2,54 (1,93, 3,35) | 1,4 | <0,0001 |
| Poważne lub niewielkie krwawienie wymagające pomocy medycznej wg TIMI | 16,6 | 2,64 (2,35, 2,97) | 7,0 | <0,0001 |
| **Kategorie krwawień zdefiniowane w badaniu PLATO** | | | | |
| Poważne krwawienie w badaniu PLATO | 3,5 | 2,57 (1,95, 3,37) | 1,4 | <0,0001 |
| Prowadzące do zgonu/zagrażające życiu | 2,4 | 2,38 (1,73, 3,26) | 1,1 | <0,0001 |
| Inne poważne krwawienie w badaniu PLATO | 1,1 | 3,37 (1,95, 5,83) | 0,3 | <0,0001 |
| Poważne lub niewielkie krwawienie w badaniu PLATO | 15,2 | 2,71 (2,40, 3,08) | 6,2 | <0,0001 |

**Definicje kategorii krwawień: Poważne krwawienie wg TIMI:** śmiertelne krwawienie, LUB dowolne krwawienie śródczaszkowe, LUB jawne klinicznie oznaki krwawienia związanego ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny (Hgb) o ≥50 g/l, lub jeśli brak jest danych na temat stężenia Hgb, zmniejszenie hematokrytu (Hct) o 15%. **Krwawienie prowadzące do zgonu:** incydent krwotoczny, który bezpośrednio doprowadził do zgonu w ciągu 7 dni. **ICH:** krwawienie śródczaszkowe. **Inne poważne krwawienie wg TIMI:** poważne krwawienie wg TIMI nieprowadzące do zgonu i niebędące ICH. **Niewielkie krwawienie wg TIMI:** jawne klinicznie, ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o 30 – 50 g/l. **Krwawienie wymagające pomocy medycznej wg TIMI:** krwawienie wymagające interwencji, LUB prowadzące do hospitalizacji, LUB wymagające oceny. **Poważne prowadzące do zgonu/zagrażające życiu wg badania PLATO:** krwawienie prowadzące do zgonu, LUB krwawienie śródczaszkowe, LUB krwawienie do worka osierdziowego z tamponadą serca, LUB ze wstrząsem hipowolemicznym lub z ciężkim niedociśnieniem wymagającym podania leków wazopresyjnych/inotropowych lub wykonania zabiegu chirurgicznego LUB jawne klinicznie ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o >50 g/l lub przetoczeniem ≥4 jednostek masy erytrocytarnej. **Inne poważne krwawienie wg badania PLATO:** prowadzące do istotnej niepełnosprawności, LUB jawne klinicznie, ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o 30 – 50 g/l, LUB z przetoczeniem 2 – 3 jednostek masy erytrocytarnej. **Niewielkie krwawienie wg badania PLATO:** wymaga interwencji medycznej w celu jego zatrzymania lub wyleczenia. W badaniu PEGASUS częstość występowania poważnych krwawień wg TIMI podczas stosowania tikagreloru w dawce 60 mg dwa razy na dobę była większa niż podczas stosowania ASA w monoterapii. Nie stwierdzono zwiększenia ryzyka krwawień w przypadku krwawień prowadzących do zgonu i jego jedynie niewielkie zwiększenie obserwowano w przypadku krwotoków śródczaszkowych, w porównaniu ze stosowaniem ASA w monoterapii. W badaniu obserwowano nieliczne krwawienia prowadzące do zgonu, 11 (0,3%) podczas stosowania tikagreloru w dawce 60 mg i 12 (0,3%) podczas stosowania ASA w monoterapii. Obserwowane zwiększenie ryzyka poważnych krwawień wg TIMI podczas stosowania tikagreloru w dawce 60 mg wynikało przede wszystkim z większej częstości innych poważnych krwawień wg TIMI, związanych ze zdarzeniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego. Stwierdzono zwiększenie częstości krwawień, podobne do zwiększenia poważnych krwawień wg TIMI, w przypadku kategorii poważnych lub niewielkich krwawień wg TIMI i poważnych krwawień w badaniu PLATO i poważnych lub niewielkich krwawień w badaniu PLATO (patrz tabela 5). Do przerwania leczenia z powodu krwawień dochodziło częściej podczas stosowania tikagreloru w dawce 60 mg niż podczas stosowania ASA w monoterapii (6,2% oraz 1,5%). Większość z tych krwawień miała mniejsze nasilenie (klasyfikowano je jako krwawienia wymagające pomocy medycznej wg TIMI), np. krwotoki z nosa, siniaki i krwiaki. Profil krwawień związanych ze stosowaniem tikagreloru w dawce 60 mg był spójny w szeregu wyodrębnionych wcześniej podgrup (np. wg wieku, płci, masy ciała, rasy, regionu geograficznego, stanów współistniejących, równocześnie stosowanego leczenia i historii choroby) w przypadku poważnych krwawień wg TIMI, poważnych lub niewielkich krwawień wg TIMI i poważnych krwawień wg PLATO.Krwawienia śródczaszkowe: Samoistne krwawienia śródczaszkowe (ICH) obserwowano z podobną częstością u pacjentów otrzymujących tikagrelor w dawce 60 mg i ASA w monoterapii (n=13, 0,2% w obu badanych grupach). W przypadku ICH urazowych i związanych z zabiegami zaobserwowano niewielkie zwiększenie ich częstości występowania u pacjentów leczonych tikagrelorem w dawce 60 mg (n=15, 0,2%) w porównaniu z ASA w monoterapii (n=10, 0,1%). Wystąpiło 6 przypadków krwawienia śródczaszkowego prowadzącego do zgonu podczas leczenia tikagrelorem w dawce 60 mg i 5 przypadków krwawienia śródczaszkowego prowadzącego do zgonu podczas stosowania ASA w monoterapii. Częstość występowania krwawień śródczaszkowych była niewielka w obu leczonych grupach, biorąc pod uwagę znaczne obciążenie badanej populacji chorobami współistniejącymi i czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. *Duszność* Pacjenci leczeni tikagrelorem zgłaszają duszność, uczucie braku tchu. W badaniu PLATO zdarzenia niepożądane zgłaszane jako duszność (duszność, duszność spoczynkowa, duszność powysiłkowa, duszność napadowa nocna lub nocna duszność), gdy zestawione łącznie, zgłaszało 13,8% pacjentów leczonych tikagrelorem i 7,8% pacjentów leczonych klopidogrelem. U 2,2% pacjentów leczonych tikagrelorem i u 0,6% leczonych klopidogrelem prowadzący badanie PLATO uznali duszność za przyczynowo związaną z leczeniem i było kilka przypadków ciężkiej duszności (0,14% tikagrelor; 0,02% klopidogrel), (patrz punkt 4.4 w ChPL). Większość zdarzeń niepożądanych zgłaszanych jako duszność miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i większość była zgłaszana jako pojedynczy epizod wcześnie na początku leczenia. W porównaniu z kopidogrelem, pacjenci z astmą/POChP leczeni tikagrelorem mogą mieć zwiększone ryzyko pojawienia się nie-ciężkiej duszności (3,29 % tikagrelor vs 0,53% klopidogrel) i ciężkiej duszności (0,38% tikagrelor vs 0,00% klopidogrel). W wartościach bezwzględnych, to ryzyko jest wyższe niż dla całej populacji badania PLATO. Należy zachować ostrożność stosując tikagrelor u pacjentów z astmą i (lub) POChP w wywiadzie (patrz punkt 4.4 w ChPL). Około 30% epizodów duszności ustępowało w ciągu 7 dni. W badaniu PLATO brali udział pacjenci z zastoinową niewydolnością serca, POChP albo astmą w wywiadzie; ci pacjenci, i pacjenci w podeszłym wieku, częściej zgłaszali duszność. 0,9% pacjentów w grupie leczonej tikagrelorem zrezygnowało z leczenia z powodu duszności w porównaniu do 0,1% w grupie leczonej klopidogrelem. Zwiększona częstość epizodów duszności w trakcie stosowania tikagreloru nie jest związana z nową lub pogarszającą się chorobą serca lub płuc (patrz punkt 4.4 w ChPL). Tikagrelor nie wpływa na testy czynnościowe płuc. W badaniu PEGASUS duszność odnotowano u 14,2% pacjentów otrzymujących tikagrelor w dawce 60 mg dwa razy na dobę i u 5,5% pacjentów otrzymujących ASA w monoterapii. Podobnie jak w badaniu PLATO, większość przypadków zgłoszonej duszności miała nasilenie lekkie do umiarkowanego (patrz punkt 4.4 w ChPL). Pacjenci, którzy zgłaszali duszność, byli na ogół starsi i częściej mieli duszność, POChP lub astmę w wywiadzie. *Badania diagnostyczne*: Zwiększenie stężenia kwasu moczowego: w badaniu PLATO zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy powyżej górnej granicy normy wystąpiło u 22% pacjentów otrzymujących tikagrelor w porównaniu do 13% pacjentów stosujących klopidogrel. Odpowiednie liczby w badaniu PEGASUS wynosiły 9,1%, 8,8% i 5,5% odpowiednio dla tikagreloru w dawce 90 mg, tikagreloru w dawce 60 mg i placebo. Średnie stężenie kwasu moczowego w surowicy wzrosło o około 15% u osób stosujących tikagrelor w porównaniu do wzrostu o około 7,5% wśród leczonych klopidogrelem. Po zakończeniu leczenia zaobserwowano zmniejszenie stężenia kwasu moczowego do około 7% u chorych leczonych tikagrelorem, ale nie stwierdzono zmniejszenia w przypadku klopidogrelu. W badaniu PEGASUS stwierdzono odwracalne zwiększenie średniego stężenia kwasu moczowego w surowicy o 6,3% i 5,6% w przypadku odpowiednio tikagreloru w dawce 90 mg i 60 mg, wobec zmniejszenia go o 1,5% w grupie placebo. W badaniu PLATO częstość występowania dnawego zapalenia stawów wynosiła 0,2% w grupie tikagreloru wobec 0,1% w grupie klopidogrelu. Odpowiednie częstości występowania dny/dnawego zapalenia stawów w badaniu PEGASUS wynosiły 1,6%, 1,5% i 1,1% odpowiednio w przypadku tikagreloru w dawce 90 mg, tikagreloru w dawce 60 mg i placebo. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych: Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, Faks + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl **Podmiot odpowiedzialny:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Szwecja **Pozwolenie wydane przez Komisję Europejską numer:** EU/1/10/655/007-011 **Kategoria dostępności: Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza. Przed zastosowaniem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego zatwierdzoną dn. 12 września 2019r. Dodatkowe informacje dostępne na życzenie:** AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o., ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa, tel. +48 22 245 73 00, fax. +48 22 485 30 07, www.astrazeneca.pl

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa
tel. (22) 245 73 00, fax (22) 485 30 07
www.astrazeneca.pl



AstraZeneca