

Pacjent po zawale serca
z wysokim ryzykiem SN
potrzebuje skutecznej
terapii przeciwplatekowej
w celu dlugoterminowej
prewencji wtórnej¹

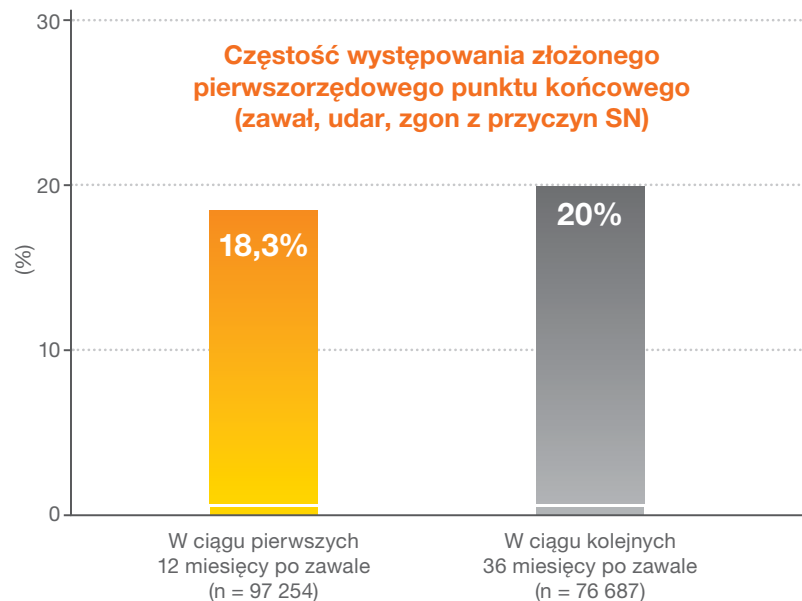
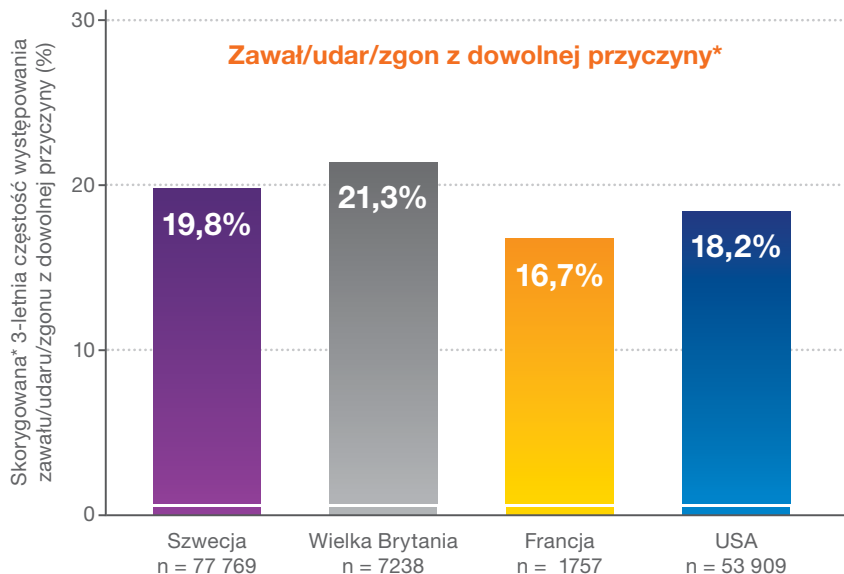


BRILIQUE® to jedyny inhibitor receptora P2Y₁₂ wskazany zarówno w zapobieganiu kolejnym incydentom SN w ciągu pierwszego roku po OZW, jak i w długotrwałej profilaktyce u pacjentów po zawale z grupy wysokiego ryzyka SN²⁻⁹

Pacjenci po zawale serca pozostają z wysokim ryzykiem kolejnych zdarzeń niedokrwieniowych¹⁰⁻¹¹

Blisko 20% pacjentów bez incydentu w ciągu pierwszego roku po zawale doznało późniejszego zawału, udaru lub zmarło w ciągu kolejnych 3 lat wg rejestru APOLLO¹⁰

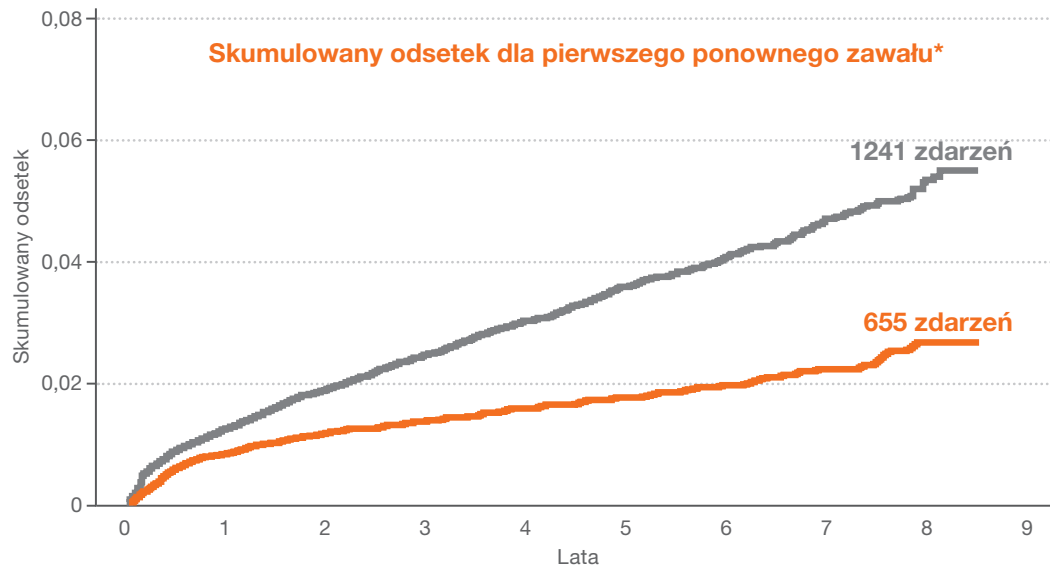
Dane z rejestru APOLLO HELICON pokazują, iż 3-letnie ryzyko incydentów niedokrwieniowych u pacjentów bez incydentów w pierwszym roku jest podobne jak w ciągu pierwszego roku po zawale¹¹



* Skorygowane względem różnic w badanych populacjach

Wysokie ryzyko incydentów niedokrwieniowych u pacjentów po wcześniejszym zawale nie jest ograniczone do zmian stentowanych¹²

Ryzyko ponownego zawału w niezmienionym uprzednio naczyniu wieńcowym było **2 x wyższe** niż ryzyko związane ze zmianą leczoną wcześniej przy pomocy PCI (1241 vs 655 przypadków)



Celem profilaktyki wtórnej po zawale jest zapobieganie ogólnej progresji choroby wieńcowej, a nie tylko zdarzeniom SN związanym ze stentowaną zmianą.

- Zmiana niebędąca przyczyną wcześniejszego incydentu
- Zmiana odpowiedzialna za wcześniejszy incydent

* Oszacowano z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera (KM) z odcięciem danych dla innych rodzajów zawału lub końca okresu obserwacji

W ramach badania PRECLUDE wg rejestru SWEDEHEART analizowano przypadki ponownego zawału oraz ich związku ze zmianami uprzednio stentowanymi. Badanie PRECLUDE oceniało tylko ponowny zawał, a nie zdarzenia MACE. Podczas obserwacji (mediana 3,2 roku) powtarzająca się hospitalizacja z powodu zawału wystąpiła u 11 117 pacjentów (10,2%). Spośród 44 332 pacjentów, u których przeprowadzono koronarografię z racji podejrzenia zawału serca, 3464 doświadczyło ponownego zawału; u 1243 pacjentów zawał powstał w wyniku niedrożności naczynia, w którym nie był założony stent i u 655 pacjentów w wyniku niedrożności naczynia uprzednio stentowanego, 1566 ponownych zawałów było zdarzeniami, których nie udało się zaklasyfikować do grupy stentowanej lub niestentowanej.

Ryzyko niedokrwienia przeważa nad ryzykiem krwawienia u pacjentów po zawale serca z wieloma czynnikami ryzyka¹³



Rejestr PRECLUDE II: określono z góry czynniki ryzyka w odniesieniu do pojawienia się zgonu SN, zawału, udaru oraz do poważnego krwawienia*

Rosnąca liczba czynników ryzyka była związana z większym wzrostem częstości występowania zdarzeń niedokrwiennych niż epizodów krwawienia

Choroba wielonaczyniowa

Przebyty zawał

Cukrzyca

Przewlekła choroba nerek

≥65 lat

Przebyte krwawienie

* Oceniono sześć określonych z góry czynników ryzyka w odniesieniu do pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego, obejmującego MI, udar i zgon z przyczyn SN, a także w odniesieniu do poważnego krwawienia: 1. wiek ≥ 65 lat, 2. przewlekła choroba nerek (eGFR <60 ml/min/1,73 m²), 3. choroba wielonaczyniowa tętnic wieńcowych (≥2 naczynia lub tętnica wieńcowa lewa ze zwężeniem ≥50%), 4. cukrzyca, 5. zawał serca w wywiadzie, 6. poważne krwawienie w wywiadzie.

Obecność wszystkich czynników ryzyka w porównaniu z jednym, była związana z 5–9-krotnym wzrostem częstości występowania zgonu SN, zawału serca, udaru mózgu i z 2–4-krotnie większą częstością występowania poważnych krwawień

5-9 X wzrost ryzyka MACE

2-4 X wzrost ryzyka poważnych krwawień

Przebyte krwawienie jest silnym czynnikiem ryzyka krwawienia

MACE

Poważne krwawienie

Dane te dotyczą czynników ryzyka uwzględnionych w analizie, które nie obejmowały wcześniejszego krwawienia jako czynnika ryzyka

Długotrwała ochrona układu SN w terapii DAPT z BRILIQUE® dla pacjentów po zawale z grupy wysokiego ryzyka*, 3

Pacjenci z OZW

Pierwsze 12 miesięcy*, 14-17

PLATO

BRILIQUE® 90 mg[†] wykazał
**21% redukcję
ryzyka zgonów SN**
u pacjentów z OZW
w porównaniu
z kłopidogrelem[†], 18

Pacjenci po zawale z grupy wysokiego ryzyka

Rozważyć do 36 miesięcy,
po upływie pierwszych 12 miesięcy*, 1, 14

PEGASUS

BRILIQUE® 60 mg[†] wykazał
16% redukcję incydentów SN[‡]
u pacjentów po zawale z grupy wysokiego ryzyka
w porównaniu z placebo^{†,19}



Choroba
wielonaczyniowa
tętnic wieńcowych



≥1 wcześniejszy
zawał



Cukrzyca[§]



PChN[¶]



Wiek ≥65 lat

* U pacjentów spełniających kryteria, u których nie występuje ryzyko krwawienia. Obowiązują przeciwwskazania oraz specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania;

†Wszystkim pacjentom podawano leczenie podstawowe w postaci niskiej dawki ASA; ‡Zgon z przyczyn SN, zawał lub udar; §Wymagająca farmakoterapii; ¶Nieschytkowa PChN zdefiniowana wg CrCl <60 ml/min

BRILIQUE® to jedyny inhibitor receptora P2Y₁₂ wskazany zarówno w zapobieganiu kolejnym incydentom SN w ciągu pierwszych 12 miesięcy po OZW, jak i w długotrwałej profilaktyce u pacjentów po zawale z grupy wysokiego ryzyka SN²⁻⁹

Zalecenia ESC w diagnostyce i leczeniu Przewlekłych Zespołów Wieńcowych²⁰

Rekomendacje	Klasa	Poziom
Przeciwwązkrepowa terapia u pacjentów z Przewlekłym Zespołem Wieńcowym przy rytmie zatokowym		
Należy rozważyć dodanie drugiego leku przeciwwązkrepowego do ASA w ramach długoterminowej prewencji wtórnej u pacjentów obciążonych dużym ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych ^a oraz bez dużego ryzyka krwawienia ^b	IIa	A
Można rozważyć dodanie drugiego leku przeciwwązkrepowego do ASA w ramach długoterminowej prewencji wtórnej u pacjentów obciążonych pośrednim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych ^c oraz bez dużego ryzyka krwawienia ^b	IIb	A

a. rozsziana CAD wielonaczyniowa z ≥ 1 z wymienionych czynników: cukrzyca wymagająca leczenia farmakologicznego, nawracający zawał, PAD lub CKD z eGFR 15-59 ml/min/1,73 m²

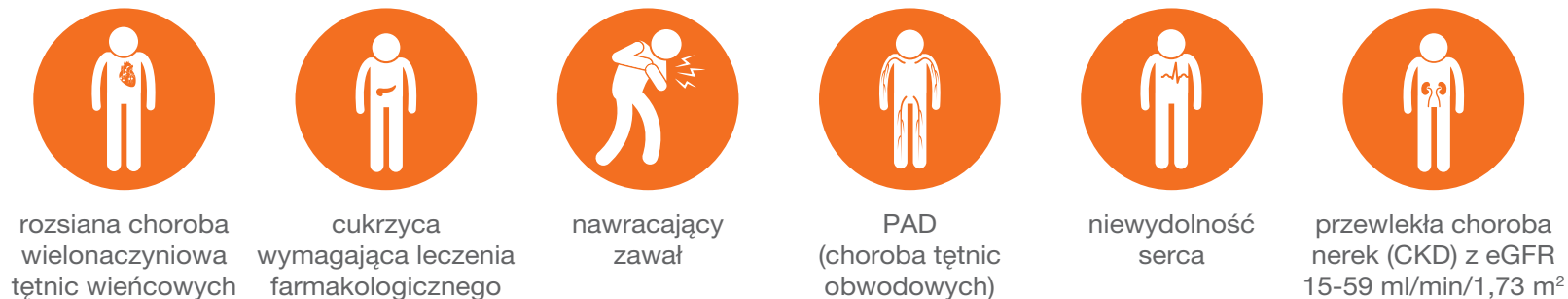
b. krwawienie śródczaszkowe lub udar niedokrwienny w wywiadzie, inna patologia wewnątrzczaszkowa w wywiadzie, niedawne krwawienie z przewodu pokarmowego lub niedokrwiłość z powodu prawdopodobnego krwawienia z przewodu pokarmowego, inna patologia przewodu pokarmowego związana ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, niewydolność wątroby, skaza krwotoczna lub koagulopatia, znacznie zaawansowany wiek lub zespół kruchości albo niewydolność nerek wymagająca dializoterapii lub eGFR <15 ml/min/1,73 m²

c. ≥ 1 z wymienionych: wielonaczyniowa/rozsziana CAD, cukrzyca wymagająca leczenia farmakologicznego, nawracający zawał, niewydolność serca, PAD, CKD z eGFR 15-59 ml/min/1,73 m²

Zalecenia ESC w diagnostyce i leczeniu Przewlekłych Zespołów Wieńcowych²⁰

Pacjent obciążony pośrednim ryzykiem zdarzeń niedokrwieniowych*,²⁰

Przynajmniej 1 z wymienionych czynników:

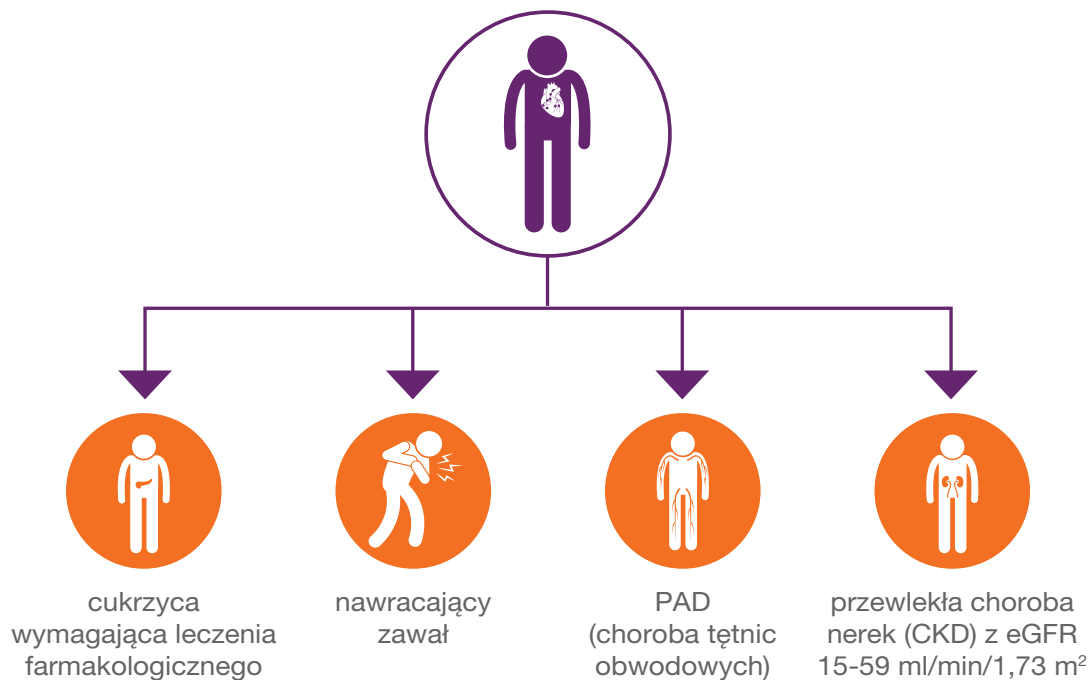


* Bez dużego ryzyka krwawienia

Zalecenia ESC w diagnostyce i leczeniu Przewlekłych Zespołów Wieńcowych²⁰

Pacjent obciążony wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwieniowych*, 20

Rozsiana choroba wielonaczyniowa tętnic wieńcowych z przynajmniej 1 z wymienionych czynników:



Wiek ≥ 65 lat jako czynnik ryzyka wg:

Wytyczne DAPT ESC / EACTS 2017¹

Wytyczne STEMI ESC 2017¹⁴

Wytyczne Rewaskularyzacji ESC / EACTS 2018²¹

Rejestr APOLLO¹⁰

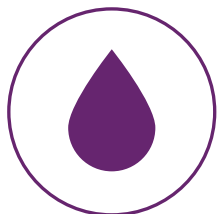
Rejestr SWEDEHEART / PRECLUDE II¹³

PEGASUS – TIMI 54, kryteria włączenia do badania¹⁹

PEGASUS – TIMI 54, kryteria włączenia do badania¹⁹

* Bez dużego ryzyka krwawienia

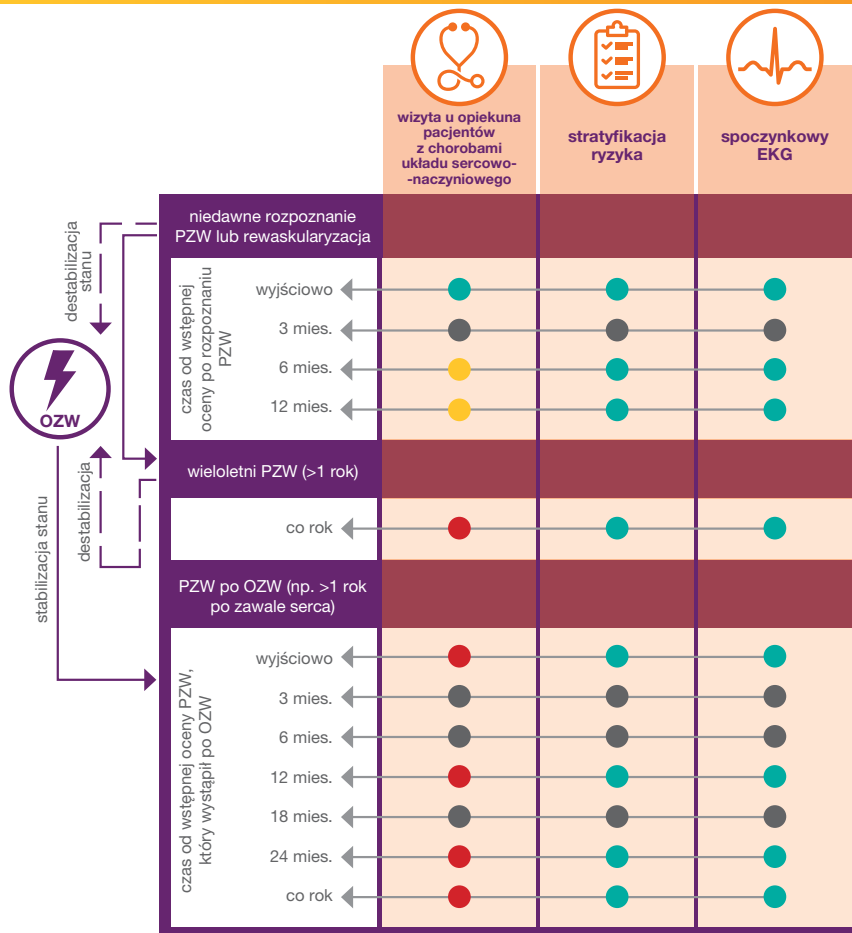
Zalecenia ESC w diagnostyce i leczeniu Przewlekłych Zespołów Wieńcowych²⁰



Wysokie ryzyko krwawienia wg wytycznych ESC²⁰

- ▶ Krwawienie śródczaszkowe lub udar niedokrwienny w wywiadzie
- ▶ Inna patologia wewnątrzczaszkowa w wywiadzie
- ▶ Niedawne krwawienie z przewodu pokarmowego lub niedokrwistość spowodowana możliwym krwawieniem z przewodu pokarmowego, inna patologia przewodu pokarmowego związana ze zwiększonym ryzykiem krwawienia
- ▶ Niewydolność wątroby
- ▶ Skaza krwotoczna lub koagulopatia
- ▶ Znacznie zaawansowany wiek lub zespół kruchości
- ▶ Niewydolność nerek wymagająca dializoterapii lub eGFR <15 ml/min/1,73 m²

Ścieżka pacjenta z PZW i OZW²⁰



Proponowany algorytm postępowania u chorych obserwowanych w poradniach zajmujących się przewlekłymi zespołami wieńcowymi.

Częstość monitorowania może się różnić w zależności od oceny klinicznej.

echokardiografia spoczynkowa

wczesnie (np. 1-3 mies.) po rewaskularyzacji, aby ustalić punkt odniesienia, i/lub okresowo (np. w 1. roku, jeśli wcześniej nieprawidłowa, i/lub co 3-5 lat), aby ocenić funkcję lewej komory, stan zastawek i status hemodynamiczny

test obciążeniowy w celu wykrycia indukowanego niedokrwienia

w razie potrzeby, aby ocenić zmiany w nasileniu objawów, i/lub wczesnie (np. 1-3 mies.) po rewaskularyzacji, aby ustalić punkt odniesienia, i/lub okresowo (np. co 3-5 lat), by ponownie ocenić niedokrwienie

inwazyjna koronarografia

w razie potrzeby u chorych obciążonych dużym ryzykiem ze względu na wynik badań nieinwazyjnych oceniających niedokrwienie lub ciężkie objawy dławicowe (np. PZW klasa III-IV); niezalecane, aby wykonywać ją tylko w celu stratyfikacji ryzyka

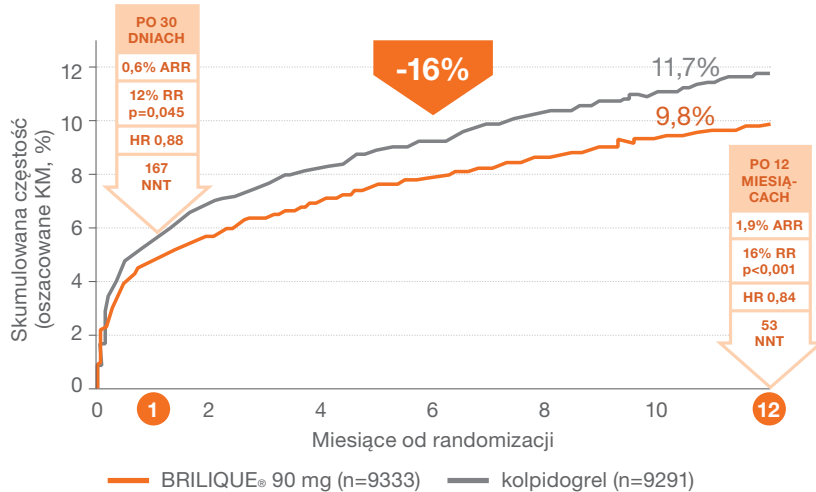
Legenda

- czas na podjęcie decyzji o kontynuacji DAPT u chorych po PCI
- czas do podjęcia decyzji o opcjonalnym podwójnym leczeniu przeciwzakrzepowym
- zalecany moment
- opcjonalny moment

Skuteczna krótko- i długoterminowa ochrona układu SN w dwóch dużych badaniach z udziałem ok. 40 000 pacjentów¹⁸⁻¹⁹

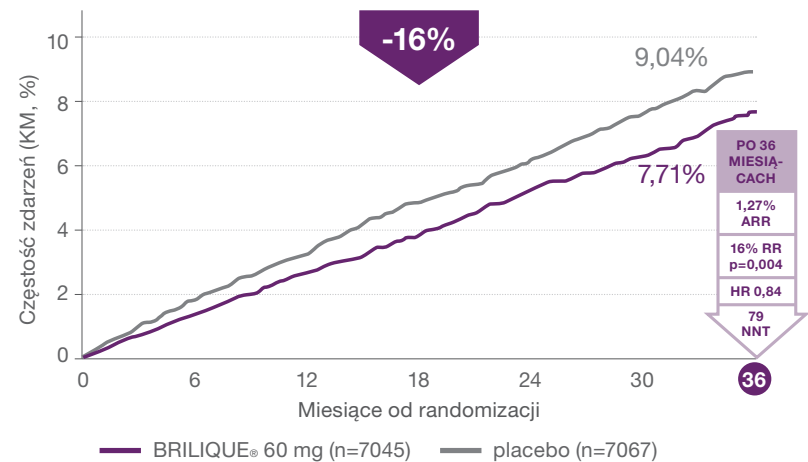
Ostry zespół wieńcowy*

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności w badaniu PLATO:
zgon z przyczyn SN, zawał lub udar w okresie 12 miesięcy¹⁸



Stan po zawale mięśnia sercowego (1-3 lata)**

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności w badaniu PEGASUS-TIMI 54:
zgon z przyczyn SN, zawał lub udar w okresie 3 lat¹⁹



BRILIQUE® 90 mg 2x/dobę: 12 miesięcy

BRILIQUE® 60 mg 2x/dobę: 3 lata

Wszyscy pacjenci otrzymywali podstawowe leczenie kwasem acetylosalicylowym.

* Pacjenci hospitalizowani z powodu ostrego zespołu wieńcowego z uniesieniem lub bez uniesienia odcinka ST, u których objawy pojawiły się w okresie ostatnich 24 godzin.

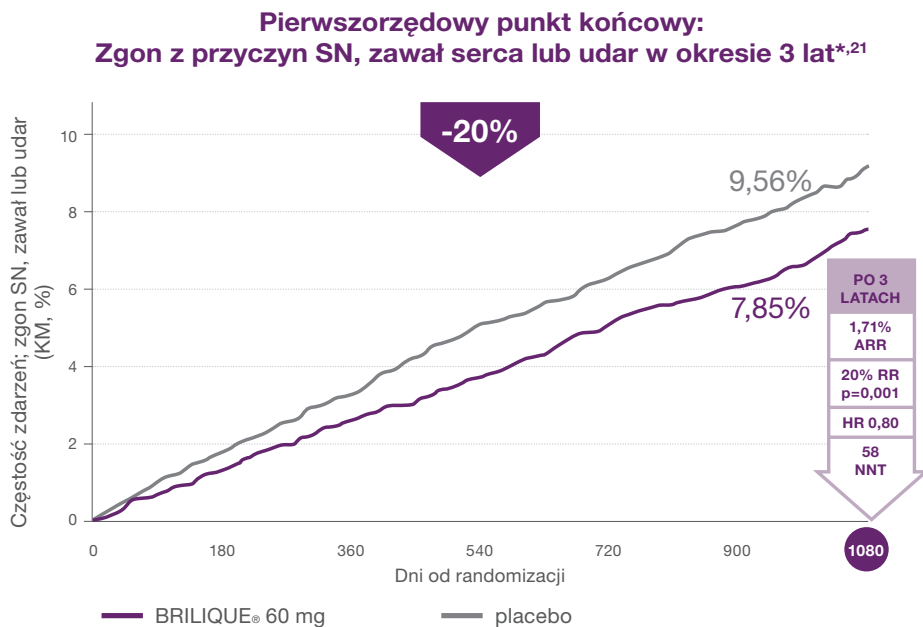
** Pacjenci z zawałem serca byli w wieku co najmniej 50 lat i występowała u nich co najmniej jedna spośród następujących dodatkowych cech wysokiego ryzyka: wiek 65 lat lub starszy, cukrzyca wymagająca farmakoterapii, drugi spontaniczny zawał mięśnia sercowego w wywiadzie, wielonaczyniowa choroba wieńcowa lub przewlekłe, nieschyłkowe zaburzenia czynności nerek, zdefiniowane jako oszacowany klirens kreatyniny <60 ml/min.

ARR: bezwzględna redukcja ryzyka; **HR:** współczynnik ryzyka; **KM:** Kaplana-Meiera; **NNT:** wymagana liczba pacjentów, którą należy przeleczyć w określonym czasie, aby uniknąć zgonu z przyczyn SN, zawału lub udaru; **RR:** redukcja względna; **SN:** sercowo-naczyniowe; **2x/dobę:** dwa razy na dobę.

BRILIQUE® 60 mg zapewnia długoterminową ochronę układu SN u pacjentów po zawale z grupy wysokiego ryzyka^{*, 19, 21}

Analiza post-hoc PEGASUS-TIMI 54 wg ChPL BRILIQUE® 60 mg[†]

Subpopulacja pacjentów wysokiego ryzyka SN (European label), u których zastosowano badany lek ≤ 2 lat od przebytego zawału lub ≤ 1 rok od wcześniejszego leczenia inhibitorem ADP



Kryteria włączenia do subanalizy²¹:

	≤ 2 lat od zawału	> 2 lat od zawału
≤ 1 roku od stosowania inh. ADP	✓	✓
> 1 roku od stosowania inh. ADP	✓	✗



10 779 pacjentów w subpopulacji wg ChPL BRILIQUE® 60 mg	
BRILIQUE® 60 mg* n=5388	PLACEBO n=5391

* Wszyscy pacjenci otrzymywali podstawowe leczenie kwasem acetylosalicylowym.

† Pacjenci, którzy zostali zrandomizowani ≤2 lata od kwalifikującego zawału serca lub ≤1 rok od wcześniejszego zakończenia leczenia inhibitorem receptora ADP.

ADP: adenozynodifosforan; ARR: bezwzględna redukcja ryzyka; HR: współczynnik ryzyka; KM: Kaplana-Meiera; NNT: wymagana liczba pacjentów, którą należy przeleczyć w określonym czasie, aby uniknąć zgonu z przyczyn SN, zawału lub udaru; RR: redukcja względna; SN: sercowo-naczyniowe.

BRILIQUE® 60 mg zapewnia długoterminową ochronę układu SN u pacjentów po zawale z grupy wysokiego ryzyka^{*}, 19, 21



* Wszyscy pacjenci otrzymywali podstawowe leczenie kwasem acetylosalicylowym.

Stosowanie preparatu BRILIQUE® 60 mg* nie było związane ze wzrostem ryzyka krwawień zakończonych zgonem oraz krwawień śródczaszkowych²¹

Poważne krwawienia (w okresie 3 lat)¹:

Zdarzenie	BRILIQUE® 60 mg x 2 dziennie n=5322		Placebo n=5331		HR 95% CI	Wartość p
	n	KM%	n	KM%		
Poważne krwawienia wg TIMI	94	2,5	43	1,1	2,36 (1,65-3,39)	<0,0001
Krwawienia śródczaszkowe lub zakończone zgonem	27	0,8	25	0,7	1,17 (0,68-2,01)	0,58

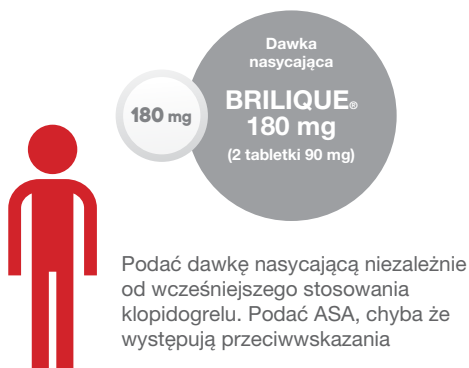
* Wszyscy pacjenci otrzymywali podstawowe leczenie kwasem acetylosalicylowym.

KM: Kaplana-Meiera; HR: współczynnik ryzyka.

BRILIQUE® jest lekiem z wyboru u pacjentów z OZW* i zapewnia długotrwałą korzyści u pacjentów po zawale z wysokim ryzykiem SN**, 2-3, 18-19

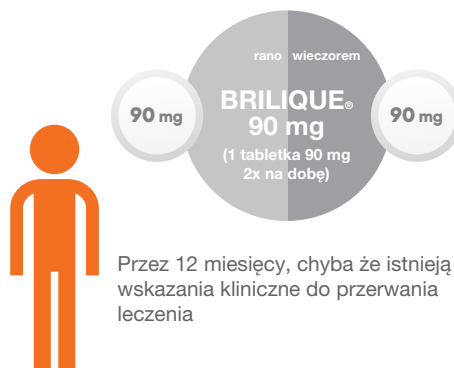
LECZENIE POCZĄTKOWE

Pacjenci z OZW otrzymują dawkę nasycającą 180 mg preparatu BRILIQUE®



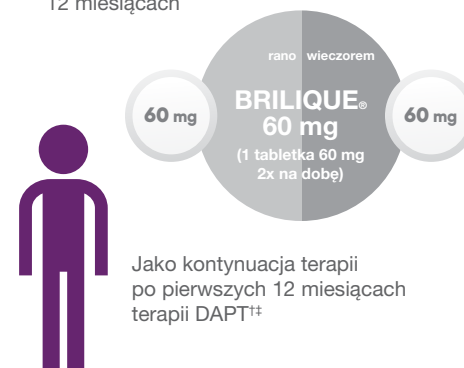
LECZENIE PODTRZYMUJĄCE

Pacjenci z OZW otrzymują 90 mg 2x/dobę plus ASA w niskiej dawce maksymalnie przez 12 miesięcy



KONTYNUACJA

Pacjenci po zawale z wysokim ryzykiem incydentów niedokrwiniennych*** (ale bez wysokiego ryzyka krwawienia), którzy tolerowali terapię DAPT, kontynuują leczenie dawką 60 mg 2x/dobę plus ASA w niskiej dawce po pierwszych 12 miesiącach



EPIZOD OZW

PIERWSZE 12 MIESIĘCY

KOLEJNE 36 MIESIĘCY†

* Ukierunkowana aktualizacja wytycznych ESC 2017 dotycząca terapii DAPT w chorobie wieńcowej, opracowana we współpracy z EACTS (European Heart Journal 2017 -doi:10.1093/eurheartj/ehx419). www.escardio.org/guidelines

** Pacjenci w wieku ≥ 50 lat z wcześniejszym zawałem w wywiadzie w ciągu ostatnich 1-3 lat i ≥ 1 dodatkowym czynnikiem ryzyka wystąpienia incydentów zakrzepowych o podłożu miażdżycowym (wiek ≥ 65 lat, >1 zawał w wywiadzie, choroba wielonaczyniowa, cukrzyca wymagająca farmakoterapii, przewlekła niesychłkowa niewydolność nerek zdefiniowana wg CrCl <60 ml/min);

*** Zalecenia ESC 2019 dot. rozpoznawania i leczenia PZW – Knuuti i wsp. *European Heart Journal* 2019.

† Dane kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu Brilique po 3 latach długotrwałego leczenia są ograniczone;

‡ Albo początek leczenia w okresie ≤ 2 lat od zawału lub ≤ 1 roku od wcześniejszego leczenia inhibitorem receptora P2Y₁₂

Rozpoczęcie leczenia BRILIQUE® 60 mg



Pacjenci:

po zawale serca wysokiego ryzyka SN ≤ 2 lat od przebytego zawału lub ≤ 1 roku od wcześniejszego leczenia inhibitorem ADP^{3,21}



Dawkowanie:

BRILIQUE® 60 mg* stosuje się 2 x dziennie. Nie stosuje się dawki nasycającej³.



Czas od zastosowania ostatniej dawki leku przeciwplatekowego³:

BRILIQUE® 90 mg – **12 h** Inny inhibitor P2Y₁₂ – **24 h**

* Wraz z podstawowym leczeniem kwasem acetylosalicylowym

I INFORMACJA O LEKU

Brilique (tikagrelor) – 90 mg tabletek 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:** Tabletki powlekane. Okrągłe, białe, owalne wypukłe, żółte tabletki z oznakowaniem „90_nu_1” po jednej stronie oraz gładkie po drugiej stronie. **Wskazania do stosowania:** Produkt leczniczy Brilique, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA), jest wskazywany na cel zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych pacjentów: z ostrym zespołem wieńciovym (OZW) lub z zawalem 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 wieńciovowe:** Stosowanie produktu leczniczego Brilique należy rozpocząć od pojedynczej dawki nasycjącej 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 przedłużenie leczenia 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 di fosforanu adenozyny (ADP) u pacjentów z OZW i wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Leczenie można również rozpocząć do 2 lat po zawałe 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 produkt 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. **Sczegolne 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 i tych pacjentów (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 młodzieży:** 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 trudności 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 roztynioną tabletkę (lub tabletki) można również podać przezlewnicę nosowo-żołądkową (CHB lub większą). Ważne jest, aby przepłukać żołądek nosowo-żołądkową wodą po podaniu mieszanki. **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 istotowego zwiększenia narażenia na tikagrelor (patrz punkt 4.5 w ChPL). **Sczegalne 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 zacyciem 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 fibrinolityczne (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 poinformować 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-więciovemu (CABG), w grupie leczonej tikagrelorem wystąpiło więcej krwawień niż w grupie leczonej kłopotogrelem, jeśli stosowanie leku przzerwano na jeden dzień przed zabiegiem, ale jeśli stosowanie leku przzerwano na dwa lub więcej dni przed zabiegiem, liczbę 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 kłopotogrelem. Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem incydentów bradykardii (np. pacjenci bez rozrusznika z zespołem chorego węzła zatokowego, z blokiem przewodnikowo-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 doświadczenia 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% antagonisty wapnia dihidrazem i werapamil oraz 4% digoksyny) (patrz punkt 4.5 w ChPL). W badaniu PLATO, w podgrupie poddanej badaniu Holtera, u pacjentów stosujących tikagrelor, częściej niż u pacjentów przyjmujących kłopotogrel, obserwowano paazy komorowe ≥ 3 sekundy w ostrej fazie ostrego zespołu wieńciovego (OZW). Zwiększenie liczby wykrytych ciężkich incydentów Holtera pauz komorowych podczas leczenia tikagrelorem było wyraźniejsze u pacjentów z zwiększoną niewydolnością serca niż w populacji ogólnej w ostrej fazie OZW, ale nie w obserwacji jednoczesnej stosowania tikagreloru, ani nie w porównaniu z kłopotogrelem. Nie stwierdzono żadnych niepożądanych konsekwencji klinicznych towarzyszących tej dysproporcji (w tym omdlenia lub zwiększenia 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 bezwzględnej 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, wydużył się czas ich trwania lub pogorszył się objawy duszności podczas leczenia tikagrelorem, należy przeprowadzić pełną diagnostykę i jeśli pacjent źle znosi ten stan, należy przetrwać leczenie tikagrelorem. Dokładniejsze informacje dotyczące podano w punkcie 4.8 w ChPL. **Zwiększenie stężenia kreatyniny:** Podczas leczenia tikagrelorem może wzrosnąć stężenie kreatyniny. Mechanizm tego zjawiska nie został ustalony. Należy wykonać 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 zwiększeniem 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 odraza się stosowanie tikagreloru u pacjentów z nefropatią moczową. **Zakrzepowa plamica malopłytkowa (TTP):** W trakcie leczenia tikagrelorem bardzo rzadko zgłaszano zakrzepową plamicę malopłytkową (TTP). Charakteryzuje się ona malopłytkowścią 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 malopłytkowości 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 w wyniku testu HIPA) mających na celu zdiagnozowanie HIT. Jest to związane z hamowaniem receptora P2Y₁, na zdrowych płytkach dawkę przezce tikagrelor obecny w surowicy / osoczu pacjenta. Informacje na temat różnicowego leczenia tikagrelorem są wymagane do interpretacji wyników testów czynnościowych płytek krwi, stosowanych do diagnozy HIT. U pacjentów, u których rozwinęła się malopłytkowść zależna od heparyny, należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka dalszego leczenia tikagrelorem, biorąc pod uwagę zarówno prozakrzepowy stan HIT, jaki 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 kłopotogrelu, nie zaleca się jednoczesnego stosowania tikagreloru i kwasu acetylosalicylowego w dużych dawkach podtrzymujących (>300 mg). (patrz punkt 5.1 w ChPL). **Przedwcześnie przerwanie leczenia:** Przedwcześnie 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 przedczesnego 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 kłopotogrel (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 i 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 działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych tikagrelorem były krwawienia 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 układową i narządów (ang. System Organ Class, SOC) MedDRA. W obrębie każdej grupy 1000 doświadczeń niepożądanych uporządkowano według częstości występowania. Częstość określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10 000$), nieznaną (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

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

Klasyfikacja układową i narządów	Bardzo często	Često	Niezbyt często	Čestość nieznaną
<i>Łagodna, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy)</i>			Krwawienia z guza ^a	
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Zaburzenia krwi, krwawienia ^a			Zakrzepowa plamica malopłytkowa ^a
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>			Nadwrażliwość, w tym obrzęk naczynioruchowy ^b	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Hiperurykemia ⁴	Dna moczowa/Dnawe zapalenie stawów		
<i>Zaburzenia psychiczne</i>			Splątanie	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		Zawroty głowy, omdlenia, bóle głowy	Krwotok śródczaszkowy	
<i>Zaburzenia oka</i>			Krwotok do oka ^c	
<i>Zaburzenia ucha i błędniaka</i>		Zawroty głowy pochodzenia błędniakowego	Krwotok do ucha	
<i>Zaburzenia naczyń</i>		Niedociśnienie		
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Duszność	Krwawienia z układu oddechowego ^d		
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		Krwotok z przewodu pokarmowego ^g , biegunka, nudności, niestrawność, zaparcia	Krwotok zaotrzewnowy	
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		Krwawienia podskórne lub do skóry właściwej ^g , wysypka, świąd		
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>			Krwawienia do mięśni ⁱ	
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>		Krwawienie z układu moczowego ^h		
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>			Krwawienia z układu rozrodczego ^h	
<i>Badania diagnostyczne</i>		Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi ^f		
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>		Krwotok po zabiegu, krwawienia pourazowe ^e		

Lepsze wyniki mają znaczenie



* np. krwawienie z nowotworu pęcherza moczowego, wrzodu żołądka, nowotworu okrężnicy* np. zwiększona skłonność do powstawania siniaków, krwiak samoistny, skaza krwotoczna
 † Zaobserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu ‡ 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. * np. krwawienie do spojówki, siatkówki, gałki ocznej † np. krwotok z nosa, krwiopłucie ‡ np. krwawienie z dziąseł, krwotok z odbytu, krwotok z wrzodu żołądka † np. siniaki, krwotok z skóry, wybroczny krwawie ‡ np. krwawienie do stawu, krwotok mięśniowy † np. krwiomocz, krwotoczne zapalenie pęcherza † np. krwotok z pochwy, hematospermia, krwotok pomonopauzalny † 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*
Powazne krwawienia ogółem, PLATO	11,6	11,2	0,4336
Powazne prowadzące do zgonu/zagrażające życiu, PLATO	5,8	5,8	0,6988
Powazne, niezwiązane z CABG, PLATO	4,5	3,8	0,0264
Powazne, niezwiązane z zabiegami, PLATO	3,1	2,3	0,0058
Powazne + niewielkie ogółem, PLATO	16,1	14,6	0,0084
Powazne + niewielkie, niezwiązane z zabiegami, PLATO	5,9	4,3	<0,0001
Powazne, definicja TIMI	7,9	7,7	0,5669
Powazne + niewielkie, definicja TIMI	11,4	10,9	0,3272

Definicje kategorii krwawień: Powazne krwawienie prowadzące do zgonu/zagrażające życiu: krwawienie jawne klinicznie, ze zmniejszeniem > 50 g/l stężenia hemoglobiny lub z przetoczeniem ≥ 4 jednostek masy erytrocytarnej; **lub** prowadzące do zgonu; **lub** śródczaszkowe; **lub** do worka osierdźowego z tamponadą serca; **lub** ze wstrząsem hipowolemicznym lub ciężkim niedociśnieniem wymagającym podania leków wazopresyjnych lub wykonania zabiegu chirurgicznego.

Powazne inne: jawne klinicznie, ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o 30 – 50 g/l lub z przetoczeniem 2 – 3 jednostek masy erytrocytarnej; **lub** prowadzące do znacznego niepełnosprawności. **Niewielkie krwawienie:** wymaga interwencji medycznej w celu jego zatrzymania lub wyleczenia. **Powazne 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 jedną zmienną wyjaśniającą.

Tikagrelor i klopidogrel nie różniły się pod względem częstości występowania poważnych prowadzących do zgonu/zagrażających życiu krwawień wg PLATO, poważnych krwawień 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 (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 przybłyty udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienia, 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 istniałyby zwiększone ryzyko jakiegokolwiek 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. Zakończono 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 krwawienia 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)

Punkty końcowe oceny bezpieczeństwa	Tikagrelor 60 mg dwa razy na dobę + ASA N=6958		ASA w monoterapii N=6996	Wartość p
	KM%	Współczynnik ryzyka (95% CI)	KM%	
Kategorie krwawień zdefiniowane wg TIMI				
Powazne 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 powazne krwawienie wg TIMI	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	<0,0001
Powazne lub niewielkie krwawienie wg TIMI	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	<0,0001

Powazne 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				
Powazne 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 powazne krwawienie w badaniu PLATO	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	<0,0001
Powazne lub niewielkie krwawienie w badaniu PLATO	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	<0,0001

Definicje kategorii krwawień: Powazne 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 powazne krwawienie wg TIMI:** powazne 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. **Powazne prowadzące do zgonu/zagrażające życiu wg badania PLATO:** krwawienie prowadzące do zgonu, LUB krwawienie śródczaszkowe, LUB krwawienie do worka osierdźowego 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 powazne 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 niższa 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. Obserwowano 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 z 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: Samotnie 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 badaniach grupach). W przypadku (ICH urazowych) 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. **Źdusznok:** Pacjenci leczeni tikagrelorem zgłaszając Źdusznok, uczucie braku tchu. W badaniu PLATO zdarzenia niepożądane zgłaszane jako Źdusznok (Źdusznok, duszność społeczna, duszność powysilkowa, duszność napadowa nocna lub nocna duszność, gdy zestawienie leżenia, gdy zestawienie leżenia) z lekami tikagrelorem i 7,8% pacjentów leczonych klopidogrelem. U 2,2% pacjentów leczonych tikagrelorem i u 0,6% leczonych klopidogrelem prowadzący badanie PLATO uznali Źdusznok za przyczynę związaną z leczeniem i było kilka przypadków ciężkiej duszności (0,14% klopidogrel), (patrz punkt 4.4 w ChPL). Większość zdarzeń niepożądanych zgłaszanych jako Źdusznok miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i większość była zgłaszana jako pojedynczy epizod wcześniej 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 zastośnią niewydolnością serca, POChP albo astmą w wywiadzie; ci pacjenci, i pacjenci w podwyższonym 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 wyniosły 9,1%, 8,8% i 1,5% odpowiednio dla tikagreloru w dawce 90 mg, tikagreloru w dawce 60 mg i placebo. Średnie stężenie kwasu moczowego w surowicy w okresie 5 do 15 dni 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 zmniejszenie średniego stężenia kwasu moczowego w surowicy o 6,3% i 5,6% w grupie placebo odpowiednio w przypadku 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 dnawego zapalenia stawów w badaniu PEGASUS wyniosły 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 zachowanie 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: nda@urp.gov.pl **Podmiot odpowiedzialny:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Szwecja **Pozwolenie wydane przez Komisję Europejską numer:** EU/110/655/001-006 **Kategoria dopuszczalności: Produkt leczniczy wydany z przepisu lekarza. Przed zastosowaniem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego zatwierdzoną dn. 12 września 2019 r. Dodatkowe informacje dotyczące produktu 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). **Zwał mięśnia sercowego w wywiadzie:** Zalecana dawka produktu Brilique jest 60 mg dwa razy na dobę, jeśli potrzebne jest przedłużenie leczenia 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 dihydroarano adenylogo (ADP) u pacjentów z OZW i wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Leczenie można również przedłużyć do 2 lat po zawał serca lub w ciągu roku od zaprzestania leczenia poprzednim inhibitorem receptora ADP. Dane kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tikagreloru ponad 3 lata długoterowego leczenia są ograniczone. Jeżeli potrzebna jest zmiana leku, pierwszą dawkę produktu Brilique należy podać 24 godziny po ostatniej dawce innego leku przeciwzakrzepowemu. **Pomocnicze składniki:** Nie należy także unikać błędów w dawkowaniu. W przypadku pominięcia dawki produktu Brilique pacjent powinien zastosować tylko jedną tabletkę (następna dawka) zgodnie z przyjętym schematem dawkowania. **Specyficzne 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 młodzieży:** 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 (kolejnie pół szklanki wody) i ponownie wypić zawartość. Zmieszanie 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). • Czyste 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, rytanawir i atazanawir), ponieważ może prowadzić do istotnego zwiększenia narażenia na tikagrelor (patrz punkt 4.5 w CHPL). **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** **Byłoby krwawienie** U pacjentów, u których stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia krwawień, należy rozważyć stosunek zagrożenia do korzyści związanych z zapobieganiem zdarzeniom sercowo-naczyniowym (patrz punkt 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 zajęciem dawki tikagreloru. Transfuzja płytek nie powodowała odwrócenia działania przeciwkrwotkowego 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, waptliwe jest, aby desmopresyna była skuteczną w leczeniu klinicznych incydentów krwawienia (patrz punkt 4.5 CHPL). Leczenie przeciwfibrinolityczne (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 poinformować 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 przetrwano na jeden dzień przed zabiegiem, ale jeśli stosowanie leku przetrwano 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 przeciwkrwotkowe 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 stosowanie leku w tym grupie pacjentów z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 5.1 w CHPL). **Dostosowanie** Pacjenci leczeni tikagrelorem zgłaszali występowanie duszności. Duszność jest zwykle łagodna do umiarkowanej i często ustępuje bez konieczności odstąpienia leku. U pacjentów z astmą/przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP) może dojść do zwiększenia bezwzględnej objętości krwi płucnej 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, wyduchy się czas ich trwania lub pogorsza się objawy duszności podczas leczenia tikagrelorem, należy przeprowadzić pełną diagnostykę i jeśli pacjent źle znosi ten stan, należy przerwać leczenie tikagrelorem. Dokładniejsze informacje podane 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 zwiększeniem szczególnej uwagi na pacjentów w wieku \geq 75 lat. Pacjenci z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek i tych, którzy zostali wykluźni z głównych badań oceniających bezpieczeństwo i skuteczność stosowania tikagreloru. **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 moczową. **Zakrzepowa płamica małopłytkowa (TMP)** W trakcie leczenia tikagrelorem bardzo rzadko zgłaszano zakrzepową płamicę małopłytkową (TMP). Charakteryzuje się ona małopłytkowością i mikroangiopatią z niedokrwistością hemolityczną związaną z objawami neurologicznymi, zaburzeniami czynności nerek lub gorączką. TMP jest potencjalnie śmiertelnym schorzeniem wymagającym szybkiego leczenia, w tym plazmaferezy. **Zakłócenia testów czynnościowych płytek krwi** wykonywanych w celu zdiagnozowania miażdżycy zależnej od heparyny (ana. *heparin induced thrombocytopenia*, HIT), W czynnościowym teście aktywacji płytek

indukowanej heparyną (ang. *heparin induced platelet activation*, HIPA) stosowanym do diagnozowania HIT, przeciwiała przeciwko kompleksowi czynnik płytkowy 4/heparyna w surowicy pacjenta aktywującej 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) wykonywanych na celu zdiagnozowania HIT. Jest to związane z hamowaniem receptora P2Y₁ 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 rozpoznaną przyczynę stanu 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). **Przedczesne przerwanie leczenia** Przedczesne przerwanie jakiegokolwiek leczenia przeciwkrwotkowego, również produktem Brilique, może skutkować zwiększonym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru spowodowanego chorobą podległą. Dlatego należy unikać przedczesnego przerywania leczenia. **Działania niepożądane:** **Podsumowanie profili bezpieczeństwa:** Profil bezpieczeństwa tikagreloru był oceniany w ramach wyników dwóch dużych badań faz 3 (PLATO i PEGASUS), obejmujących łącznie 39 000 pacjentów (patrz punkt 5.1 w CHPL). W badaniu PLATO u pacjentów otrzymujących tikagrelor stwierdzono większą częstość przerywania 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 przerywania 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). Najczęstszy zgłaszany działaniem niepożądanym u pacjentów leczonych tikagrelorem były krwawienie i duszność (patrz punkt 4.4 w CHPL). **Tabliczeczne zestawienie działań niepożądanych** Poniższe działania niepożądane rozpoznano w wyniku badań lub zgłoszono po wprowadzeniu tikagreloru do obrotu (tabela 1). Działania niepożądane ujęte w tabeli zostały z klasyfikacją układów i narządów (ang. *System Organ Class*, SOC) MedDRA. W obrębie każdej grupy SOC działania niepożądane uporządkowano według częstości występowania. Działania niepożądane zostały pogrupowane: bardzo często (\geq 1/10), często (\geq 1/100 do <1/10), rzadko (\geq 1/1000 do <1/100), bardzo rzadko (\geq 1/10 000 do <1/1000), niemożliwa (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	Niebyło często	Często nieziana
<i>Łagodne, zżiwienie i nieskończone nowotwory (w tym tabletki i polipy)</i>			Krwawienia z guza ^a	
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Zaburzenia krwi, krwawienia ^b			Zakrzepowa płamica małopłytkowa ^c
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>			Nadwrażliwość, w tym obrzęk naczyńmoczowych ^d	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Hiperurykemia ^e	Dna moczowa/Dnawe zapalenie stawów		
<i>Zaburzenia psychiczne</i>			Spłątanie	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		Zawroty głowy, omdlenia, bóle głowy	Krwotok śródczaszkowy	
<i>Zaburzenia oka</i>			Krwotok do oka ^f	
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>		Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Krwotok do ucha	
<i>Zaburzenia naczyń</i>		Niedociśnienie		
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Duszność	Krwawienia z układu oddechowego ^g		
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>			Krwotok z przewodu pokarmowego ^g , biegunka, nudności, niestawność, zaparcia	Krwotok zaostrzewny
<i>Zaburzenia skóry i tkanek podskórnej</i>		Krwawienia podskórne lub do skóry włosicowej, wysypka, świąd		
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanek łącznej</i>			Krwawienia do mięśni ^h	
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>		Krwawienie z układu moczowego ⁱ		
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>			Krwawienia z układu rozrodczego ^j	
<i>Badania diagnostyczne</i>		Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi ^k		
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>		Krwotok po zabiegu, krwawienia porażowe ^l		

^a np. krwawienie z nowotwora pęcherza moczowego, wrzodu żołądka, nowotwora otrzewnicy * np. zwiększona skłonność do powstawania siniaków, krwiak samoistny, skaza krwotoczna * Zaobserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu ^b Dane dotyczące częstości pochodzą z obserwacji laboratoryjnych (zwiększenie stężenia kwasu moczowego do >6gna granica normy w stosunku do stanu wyjściowego poniżej lub w zakresie normy. Zwiększenie stężenia kreatyniny o >50% w stosunku do stanu wyjściowego.) i nie stanowią ogólnej częstości ze zgłoszeń wszystkich zdarzeń niepożądanych. ^c np. krwawienie do spojówki, siatkówki, gałki ocznej^d np. krwawienie z dziąsła, krwotok z odbytu, krwotok z wrzodu żołądka * np. siniaki, krwotok do skóry, wkrwawienie w rąkawe^e np. krwawienie do stawu, krwotok mięśniowy^f np. krwimioc, krwotoczne zapalenie pęcherza * np. krwotok z pochwy, hematospermia, krwotok pomenopauzalny^g np. strzczenie, krwiak urazowy, krwotok urazowy

Lepsze wyniki mając znakowanie



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 przebyte udar mózgu lub przemijający atak niedokrwnny, nie stanowiły czynników predykcyjnych poważnych krwawień ogółem lub poważnych krwawień niezwiązanych z zabiegami wg kryteriów badania PLATO. W związku z tym nie zidentyfikowano żadnych grup, w której istniałoby zwiększone ryzyko jakiegokolwiek podtypu krwawień. Krwawienie związane z CABG: W badaniu PLATO w 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 różnic pomiędzy leczonymi grupami. Zakończono 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 krwawienia ogółem wg PLATO, poważne krwawienia wg TIMI oraz poważne + niewielkie krwawienia wg TIMI występujących częściej w grupie otrzymującej tikagrelor. Analizując, gdy wyeliminowano wszystkie krwawienia związane z zabiegami, okazało się, że więcej krwawień występowało w grupie otrzymującej tikagrelor niż klopidogrel (tabela 2). Do przewalania 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 różnic 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	Wartość p
Punkty końcowe oceny bezpieczeństwa	KM%	Współczynnik ryzyka (95% CI)	KM%
Kategorie krwawień zdefiniowane wg TIMI			
Poważne krwawienie wg TIMI	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1
Prowadzące do zgonu	0,3	1,00 (0,44, 2,27)	0,3
Krwawienie śródczaszkowe (ICH)	0,6	1,33 (0,77, 2,31)	0,5
Inne poważne krwawienie wg TIMI	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5
Poważne lub niewielkie krwawienie wg TIMI	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4
Poważne lub niewielkie krwawienie wymagające pomocy medycznej wg TIMI	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0
Kategorie krwawień zdefiniowane w badaniu PLATO			
Poważne krwawienie w badaniu PLATO	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4
Prowadzące do zgonu/zagrażające życiu	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1
Inne poważne krwawienie w badaniu PLATO	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3
Poważne lub niewielkie krwawienie w badaniu PLATO	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2

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 płuc. **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/intropowych 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 stwierdzono 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 jako jedyne 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 za 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 przewalania 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 i w obu leczonych grupach, biorąc pod uwagę znaczne obciążenie badanej populacji chorobami współistniejącymi i czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. **Duszność** Pacjenci leczeni tikagrelorem zgłaszali duszność, uczucie braku tchu. W badaniu PLATO zdarzenia niepożądane zgłaszane jako duszność (duszność, duszność spoczynkowa, duszność powagienna, duszność napadowa nocna lub nocna duszność), gdy zestawione łącznie, zgłaszało 13,8% pacjentów leczonych tikagrelorem i 7,6% 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 wczesnie 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 występowało w ciągu 7 dni. W badaniu PLATO brali udział pacjenci z zastośnową 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. Większą 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 wyniosły 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 wyniosła 0,2% w grupie tikagreloru wobec 0,1% w grupie klopidogrelu. Odpowiednie częstości występowania dnawego zapalenia stawów w badaniu PEGASUS wyniosły 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 leczącego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczącego. 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 Biobiochemicznych, 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 2019 r. Dodatkowe informacje dostępne na stronie:** 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

1. Valgimigli M i wsp. Eur Heart J 2017 doi:10.1093/eurheartj/ehx419
2. ChPL Brilique 90 mg, wrzesień 2019
3. ChPL Brilique 60 mg, wrzesień 2019
4. Plavix 75 mg, 300 mg, <https://ned.eu/pl/p/Plavix/2> wskazania dla generycznych produktów zawierających klopidogrel identyczne jak dla produktu oryginalnego na dzień 21.01.2020
5. Efenit 5 mg, 10 mg; http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000984/WCS0021971.pdf, wskazania dla generycznych produktów zawierających prasugrel identyczne jak dla produktu oryginalnego na dzień 21.01.2020
6. Adotin 250 mg; http://leki.urpl.gov.pl/files/Adotin_tablpow_250mg.pdf
7. Apo-Clodin 250 mg; http://leki.urpl.gov.pl/files/Apo_Clodin.pdf
8. Ictopid 250 mg; http://leki.urpl.gov.pl/files/25_ictopid_tabl_powl.pdf
9. Irapidun 250 mg; http://leki.urpl.gov.pl/files/25_irapidun_tabl_powl.pdf

BRIL 20/02/02_adv