

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Brilique 90 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene 90 mg di ticagrelor.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film (compressa).

Comprese rotonde, biconvesse, di colore giallo, con impresso '90' sopra una 'T' su un lato, e lisce sull'altro lato.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Brilique, in co-somministrazione con acido acetilsalicilico (ASA), è indicato per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti con Sindrome Coronarica Acuta (angina instabile, infarto miocardico senza innalzamento del tratto ST [NSTEMI] o infarto miocardico con innalzamento del tratto ST [STEMI]), compresi i pazienti trattati farmacologicamente e quelli sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI) o a impianto di by-pass aorto-coronarico (CABG).

Per ulteriori informazioni, si rimanda al paragrafo 5.1.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

Il trattamento con Brilique deve essere iniziato con una singola dose da carico da 180 mg (due compresse da 90 mg) e proseguito successivamente con 90 mg due volte al giorno.

I pazienti in trattamento con Brilique devono anche assumere ASA quotidianamente, a meno che non sia specificatamente controindicato. Dopo una dose iniziale di ASA, Brilique deve essere assunto con una dose di mantenimento di ASA compresa tra 75 e 150 mg (vedere paragrafo 5.1).

Si raccomanda di seguire il trattamento fino a 12 mesi, a meno che l'interruzione della terapia con Brilique sia clinicamente indicata (vedere paragrafo 5.1). L'esperienza oltre i 12 mesi è limitata.

Nei pazienti con Sindrome Coronarica Acuta (SCA), la prematura interruzione di qualunque terapia antiplastrinica, compresa quella con Brilique, potrebbe risultare in un aumentato rischio di morte per cause cardiovascolari o di infarto miocardico, dovuto alla malattia di base del paziente. Pertanto l'interruzione anticipata del trattamento deve essere evitata.

Devono anche essere evitate interruzioni della continuità del trattamento. Il paziente che salta una dose di Brilique deve assumere solo una compressa da 90 mg (la dose successiva) all'orario stabilito.

Se necessario, i pazienti trattati con clopidogrel possono passare direttamente a Brilique (vedere paragrafo 5.1). Il passaggio da prasugrel a Brilique non è stato studiato.

## Popolazioni speciali

### *Popolazione anziana*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

### *Compromissione della funzionalità renale*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con funzionalità renale compromessa (vedere paragrafo 5.2). Non sono disponibili informazioni riguardo al trattamento di pazienti in dialisi e pertanto Brilique non è raccomandato in questi pazienti.

### *Compromissione della funzionalità epatica*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con funzionalità epatica lievemente compromessa. Brilique non è stato studiato nei pazienti con moderata o grave compromissione epatica. Pertanto, nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave, il suo uso è controindicato (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Brilique nei bambini al di sotto dei 18 anni, per le indicazioni approvate negli adulti, non sono state stabilite. Non sono disponibili dati (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

## Modo di somministrazione

Per uso orale. Brilique può essere somministrato durante i pasti o lontano dai pasti.

## **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Sanguinamento patologico in atto
- Anamnesi di emorragia intracranica (vedere paragrafo 4.8)
- Compromissione della funzionalità epatica da moderata a grave (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2)
- La co-somministrazione di ticagrelor con forti inibitori del CYP3A4 (per es., ketoconazolo, claritromicina, nefazodone, ritonavir, e atazanavir) è controindicata, perchè la co-somministrazione può portare ad un incremento sostanziale dell'esposizione a ticagrelor (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

### Rischio di sanguinamento

Nello studio clinico pilota di fase 3 (PLATO [PLATElet Inhibition and Patient Outcomes], 18.624 pazienti), i criteri di esclusione principali comprendevano un aumentato rischio di sanguinamento, trombocitopenia clinicamente rilevante o anemia, precedente sanguinamento intracranico, sanguinamento gastrointestinale nei 6 mesi precedenti o chirurgia maggiore nei 30 giorni precedenti. I pazienti con sindrome coronarica acuta trattati con Brilique e ASA hanno mostrato un aumentato rischio di sanguinamento maggiore non correlato a CABG e più generalmente di sanguinamenti che hanno richiesto una supervisione medica, cioè sanguinamenti Maggiori + Minori secondo i criteri PLATO, ma non dei sanguinamenti Fatali o di quelli che mettevano in Pericolo la Vita (vedere paragrafo 4.8).

Quindi, l'utilizzo di Brilique in pazienti con noto aumento del rischio emorragico deve essere bilanciato rispetto al beneficio in termini di prevenzione degli eventi aterotrombotici. Se clinicamente indicato, Brilique deve essere usato con cautela nei seguenti gruppi di pazienti:

- Pazienti con predisposizione al sanguinamento (per es., dovuto a trauma recente, intervento chirurgico recente, disturbi della coagulazione, sanguinamento gastrointestinale in fase attiva o recente). L'uso di Brilique è controindicato in pazienti con sanguinamento patologico attivo, in quelli con anamnesi di emorragia intracranica ed in pazienti con compromissione della funzionalità epatica da moderata a grave (vedere paragrafo 4.3).
- Pazienti con somministrazione concomitante di medicinali che possono aumentare il rischio di sanguinamento (per es. farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), anticoagulanti orali e/o fibrinolitici) entro le 24 ore dalla dose di Brilique.

Non esistono dati con Brilique riguardo ad un beneficio emostatico di trasfusioni piastriniche; la quota circolante di Brilique può inibire le piastrine trasfuse. Poiché la co-somministrazione di Brilique e desmopressina non diminuiva il tempo di sanguinamento standard, è improbabile che la desmopressina possa essere efficace nel trattamento clinico degli eventi emorragici (vedere paragrafo 4.5).

La terapia antifibrinolitica (acido aminocaproico o acido tranexamico) e/o il fattore VIIa ricombinante possono aumentare l'emostasi. Brilique può essere ripreso una volta che la causa del sanguinamento sia stata identificata e controllata.

#### Interventi chirurgici

I pazienti devono essere avvisati di informare i medici ed i dentisti che stanno assumendo Brilique prima di programmare qualsiasi intervento chirurgico e prima di assumere un nuovo medicinale.

Fra i pazienti dello studio PLATO sottoposti ad intervento di impianto di bypass aorto-coronarico (CABG), il braccio con Brilique ha avuto più sanguinamenti rispetto a clopidogrel, quando la terapia era sospesa entro 1 giorno prima dell'intervento chirurgico, ma un tasso simile di sanguinamenti maggiori rispetto a clopidogrel quando la terapia era interrotta 2 o più giorni prima dell'intervento chirurgico (vedere paragrafo 4.8). Se un paziente sta per essere sottoposto ad intervento chirurgico elettivo e un effetto antiaggregante piastrinico non è desiderato, Brilique deve essere interrotto 7 giorni prima dell'intervento (vedere paragrafo 5.1).

#### Pazienti a rischio di eventi bradicardici

In seguito ad osservazioni di pause ventricolari per lo più asintomatiche in un precedente studio clinico, i pazienti con aumentato rischio di eventi bradicardici (per es. pazienti senza un pacemaker portatori di sindrome del nodo del seno, blocco AV di 2° o 3° grado o sincope correlata a bradicardia) sono stati esclusi dallo studio principale PLATO che valutava la sicurezza e l'efficacia di Brilique. Pertanto, data la limitata esperienza clinica, Brilique deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 5.1).

In aggiunta deve essere usata cautela quando si somministra Brilique in concomitanza a medicinali noti per indurre bradicardia. Comunque non è stata osservata alcuna evidenza clinicamente rilevante di reazioni avverse nello studio PLATO in seguito a somministrazione concomitante con uno o più medicinali noti per indurre bradicardia (per es., 96% beta bloccanti, 33% calcio antagonisti diltiazem e verapamil, e 4% digossina) (vedere paragrafo 4.5).

Durante il sottostudio con monitoraggio Holter nel PLATO, un numero maggiore di pazienti ha riportato pause ventricolari  $\geq 3$  secondi con ticagrelor rispetto a clopidogrel durante la fase acuta della SCA. L'aumento delle pause ventricolari, osservato con l'Holter, con ticagrelor è stato superiore in pazienti con insufficienza cardiaca cronica (CHF) rispetto alla popolazione totale dello studio durante la fase acuta della SCA, ma non dopo un mese con ticagrelor o nel confronto con clopidogrel. Non ci sono state conseguenze cliniche negative associate a questo squilibrio (incluso sincope o applicazione di pacemaker) in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 5.1).

#### Dispnea

Gli episodi di dispnea sono stati riportati dal 13,8% dei pazienti trattati con Brilique e dal 7,8% dei pazienti trattati con clopidogrel. Nel 2,2% dei pazienti, gli sperimentatori hanno considerato che la dispnea avesse una relazione di causalità al trattamento con Brilique. La dispnea è di solito di intensità da lieve a moderata e spesso si risolve senza richiedere l'interruzione del trattamento. I pazienti con asma/BPCO possono presentare un aumentato rischio assoluto di insorgenza di dispnea con Brilique (vedere paragrafo 4.8). Ticagrelor deve essere usato con cautela nei pazienti con storia di asma e/o BPCO. Il meccanismo non è stato chiarito. Se un paziente sviluppa dispnea di nuova insorgenza, prolungata o aggravata, questa deve essere approfonditamente studiata e, se non tollerata, il trattamento con Brilique deve essere interrotto.

#### Innalzamento della creatinina

I livelli di creatinina possono aumentare durante il trattamento con Brilique (vedere paragrafo 4.8). Il meccanismo non è stato chiarito. La funzionalità renale deve essere controllata dopo un mese e in seguito in

accordo alla pratica clinica standard, ponendo particolare attenzione ai pazienti  $\geq 75$  anni, ai pazienti con insufficienza renale moderata/grave e a quelli che ricevono un trattamento concomitante con antagonisti dell'angiotensina II.

#### Aumento dell'acido urico

Nello studio PLATO, i pazienti che assumevano ticagrelor hanno avuto un rischio più alto di iperuricemia rispetto a quelli che hanno ricevuto clopidogrel (vedere paragrafo 4.8). Cautela deve essere usata quando ticagrelor viene somministrato a pazienti con storia di iperuricemia o artrite gottosa. Come misura precauzionale, l'uso di ticagrelor in pazienti con nefropatia da acido urico non è consigliato.

#### Altro

Sulla base della relazione osservata nello studio PLATO, tra dosi di mantenimento dell'ASA ed efficacia relativa di ticagrelor rispetto al clopidogrel, la co-somministrazione di Brilique ed elevate dosi di mantenimento di ASA ( $>300$  mg) non è raccomandata (vedere paragrafo 5.1).

La co-somministrazione di Brilique e forti inibitori del CYP3A4 (per es. ketoconazolo, claritromicina, nefazodone, ritonavir e atazanavir) è controindicata (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). La co-somministrazione può indurre un sostanziale incremento dell'esposizione a Brilique (vedere paragrafo 4.5).

La co-somministrazione di ticagrelor con forti induttori del CYP3A4 (per es. rifampicina, desametasone, fenitoina, carbamazepina e fenobarbitale) non è consigliata, dato che la co-somministrazione può portare ad una diminuzione dell'esposizione e dell'efficacia di ticagrelor (vedere paragrafo 4.5).

La co-somministrazione di Brilique e substrati del CYP3A4 con bassi indici terapeutici (cioè, cisapride ed alcaloidi dell'ergot) non è raccomandata, poiché ticagrelor può aumentare l'esposizione a questi medicinali (vedere paragrafo 4.5). L'uso concomitante di Brilique con dosi di simvastatina o lovastatina superiori a 40 mg non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Si raccomanda un attento monitoraggio clinico e dei parametri di laboratorio, quando la digossina è somministrata in concomitanza con Brilique (vedere paragrafo 4.5).

Non sono disponibili dati sull'uso concomitante di Brilique e potenti inibitori della glicoproteina P (P-gp) (per es. verapamil, chinidina, ciclosporina), che può causare un aumento dell'esposizione a ticagrelor. Se tale associazione non può essere evitata, il loro uso concomitante deve essere effettuato con cautela (vedere paragrafo 4.5).

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Ticagrelor è principalmente un substrato del CYP3A4 ed un lieve inibitore del CYP3A4. Ticagrelor è anche un substrato della P-gp ed un debole inibitore della P-gp e può aumentare l'esposizione ai substrati della P-gp.

#### Effetti di altri medicinali su Brilique

##### *Medicinali metabolizzati dal CYP3A4*

##### *Inibitori del CYP3A4*

- Forti inibitori del CYP3A4 – La co-somministrazione di ketoconazolo e ticagrelor ha aumentato  $C_{max}$  e AUC di ticagrelor rispettivamente di 2,4 e 7,3 volte.  $C_{max}$  e AUC del metabolita attivo sono risultati ridotti rispettivamente dell'89% e del 56%. Altri forti inibitori del CYP3A4 (claritromicina, nefazodone, ritonavir e atazanavir) possono produrre effetti simili, ed il loro uso concomitante con Brilique è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).
- Moderati inibitori del CYP3A4 – La co-somministrazione di diltiazem e ticagrelor ha aumentato la  $C_{max}$  del ticagrelor del 69% e l'AUC di 2,7 volte e ha diminuito la  $C_{max}$  del metabolita attivo del 38%,

mentre l'AUC è rimasta invariata. Non ci sono effetti di ticagrelor sui livelli plasmatici del diltiazem. Altri inibitori moderati del CYP3A4 (ad es. amprenavir, aprepitant, eritromicina e fluconazolo) possono produrre un effetto simile e possono essere somministrati insieme a Brilique.

#### *Induttori del CYP3A*

La co-somministrazione di rifampicina e ticagrelor ha diminuito  $C_{max}$  e AUC del ticagrelor rispettivamente del 73% e dell'86%. La  $C_{max}$  del metabolita attivo è rimasta invariata e l'AUC si è ridotta del 46%, rispettivamente. Altri induttori del CYP3A (per es. desametasone, fenitoina, carbamazepina e fenobarbitale) possono ridurre l'esposizione a Brilique. La co-somministrazione di ticagrelor con potenti induttori del CYP3A può diminuire l'esposizione e l'efficacia di ticagrelor (vedere paragrafo 4.4).

#### *Altri*

Studi clinici di interazione farmacologica hanno mostrato che la co-somministrazione di ticagrelor con eparina, enoxaparina ed ASA o desmopressina non ha provocato effetti sul profilo farmacocinetico di ticagrelor o del metabolita attivo o sull'aggregazione piastrinica indotta da ADP rispetto a ticagrelor da solo. Se clinicamente indicati, medicinali che alterano l'emostasi devono essere utilizzati con cautela in associazione con Brilique (vedere paragrafo 4.4).

Non sono disponibili dati sull'uso concomitante di Brilique e potenti inibitori della P-gp (per es. verapamil, chinidina, ciclosporina) che possono aumentare l'esposizione a ticagrelor. Se clinicamente indicato, il loro uso concomitante deve essere effettuato con cautela (vedere paragrafo 4.4).

#### Effetti di Brilique su altri prodotti medicinali

##### *Medicinali metabolizzati dal CYP3A4*

- *Simvastatina* – La co-somministrazione di ticagrelor e simvastatina ha aumentato la  $C_{max}$  della simvastatina dell'81% e l'AUC del 56%, e ha prodotto un incremento della  $C_{max}$  della simvastatina-acido del 64% e dell'AUC del 52%, con alcuni incrementi individuali superiori di 2-3 volte. La co-somministrazione di ticagrelor e dosi di simvastatina superiori a 40 mg al giorno può causare effetti avversi dovuti alla simvastatina, e deve essere valutata rispetto ai potenziali benefici. Non ci sono stati effetti della simvastatina sui livelli plasmatici del ticagrelor. Brilique può indurre effetti similari sulla lovastatina. L'uso concomitante di Brilique con dosi di simvastatina o lovastatina superiori a 40 mg non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).
- *Atorvastatina* - La co-somministrazione di atorvastatina e ticagrelor ha aumentato la  $C_{max}$  dell'atorvastatina-acido del 23% e l'AUC del 36%. Simili incrementi di AUC e  $C_{max}$  sono stati osservati per tutti i metaboliti dell'atorvastatina-acido. Tali incrementi non sono considerati clinicamente significativi.
- Un effetto simile su altre statine metabolizzate dal CYP3A4 non può essere escluso. I pazienti dello studio PLATO che hanno ricevuto ticagrelor assumevano svariati tipi di statine, senza alcun problema di un'associazione con la sicurezza della statina nel 93% della coorte di pazienti dello studio PLATO che assumeva questi medicinali.

Ticagrelor è un inibitore lieve del citocromo CYP3A4. La co-somministrazione di Brilique e substrati del CYP3A4 con bassi indici terapeutici (cioè cisapride o alcaloidi dell'ergot) non è raccomandata, poiché ticagrelor può aumentare l'esposizione a questi prodotti medicinali (vedere paragrafo 4.4).

##### *Medicinali metabolizzati dal CYP2C9*

La somministrazione concomitante di Brilique con tolbutamide non ha determinato alcuna variazione dei livelli plasmatici di entrambi i prodotti medicinali, indicando che il ticagrelor non è un inibitore del CYP2C9 ed è improbabile che possa alterare il metabolismo mediato dal CYP2C9 di medicinali come warfarin e tolbutamide.

#### *Contraccettivi orali*

La co-somministrazione di Brilique e levonorgestrel ed etinilestradiolo ha aumentato l'esposizione all'etinilestradiolo di circa il 20%, ma non ha alterato il profilo farmacocinetico del levonorgestrel. Non è

atteso un effetto clinicamente rilevante sull'efficacia del contraccettivo orale in seguito ad assunzione contemporanea di levonorgestrel ed etinilestradiolo e Brilique.

#### *Substrati della glicoproteina P (P-gp) (inclusa digossina, ciclosporina)*

La co-somministrazione di Brilique ha aumentato la  $C_{max}$  della digossina del 75% e l'AUC del 28%. La media dei livelli di digossina "a valle" è stata aumentata di circa il 30% con la co-somministrazione di ticagrelor, con aumenti individuali massimi di 2 volte. In presenza di digossina,  $C_{max}$  e AUC di ticagrelor e del suo metabolita attivo non sono state modificate.

Pertanto, si raccomanda un appropriato monitoraggio clinico e/o dei parametri di laboratorio quando si somministrano medicinali con un indice terapeutico basso dipendenti dalla P-gp, come la digossina o la ciclosporina, in concomitanza con Brilique (vedere paragrafo 4.4).

#### *Altre terapie concomitanti*

##### *Medicinali noti per indurre bradicardia*

In seguito all'osservazione di pause ventricolari per lo più asintomatiche e bradicardia, si deve usare cautela quando si somministra Brilique in concomitanza ad altri medicinali che inducono bradicardia (vedere paragrafo 4.4). Comunque nello studio PLATO non state osservate evidenze di reazioni avverse clinicamente significative in seguito alla somministrazione concomitante con uno o più medicinali noti per indurre bradicardia (per es., 96% beta bloccanti, 33% calcio antagonisti diltiazem e verapamil, e 4% digossina).

Nello studio PLATO, Brilique è stato comunemente somministrato con ASA, inibitori della pompa protonica, statine, beta-bloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e antagonisti dei recettori dell'angiotensina, così come richiesto da condizioni cliniche concomitanti, a lungo termine ed anche con eparina, eparina a basso peso molecolare ed inibitori GpIIb/IIIa per via endovenosa a breve termine (vedere paragrafo 5.1). Nessuna evidenza di interazioni avverse clinicamente rilevanti è stata osservata con questi medicinali.

La co-somministrazione di Brilique ed eparina, enoxaparina o desmopressina non ha effetti su tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), tempo di coagulazione attivato (ACT) o dosaggi del fattore Xa. Tuttavia, a causa delle potenziali interazioni farmacodinamiche, occorre usare cautela nel caso di somministrazione concomitante di Brilique con medicinali noti per alterare l'emostasi (vedere paragrafo 4.4).

A seguito di segnalazioni di anomalie nei sanguinamenti cutanei con SSRI (per es., paroxetina, sertralina e citalopram) deve essere posta cautela quando si somministrano SSRI con Brilique dato che questo può causare un aumento del rischio di sanguinamento.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne potenzialmente fertili

Le donne potenzialmente fertili devono adottare appropriate misure contraccettive per evitare possibili gravidanze durante la terapia con Brilique.

### Gravidanza

Non sono disponibili o sono presenti dati limitati sull'uso di ticagrelor nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Brilique non è raccomandato durante la gravidanza.

### Allattamento

I dati farmacodinamici/tossicologici negli animali hanno evidenziato l'escrezione di ticagrelor e dei suoi metaboliti attivi nel latte (vedere paragrafo 5.3). Non è possibile escludere un rischio per i neonati/lattanti. Occorre decidere se interrompere l'allattamento al seno o sospendere/astenersi dalla terapia con Brilique, tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia per la madre.

### Fertilità

Ticagrelor non produce alcun effetto sulla fertilità maschile o femminile negli animali (vedere paragrafo 5.3).

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di Brilique sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Brilique ci si aspetta abbia influenza nulla o trascurabile sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza d'uso di Brilique in pazienti con Sindrome Coronarica Acuta (angina instabile, NSTEMI e STEMI) è stata valutata nell'ampio studio pilota di fase 3 PLATO ([PLA]Telet Inhibition and Patient Outcomes), 18.624 pazienti), che ha confrontato pazienti trattati con Brilique (dose da carico da 180 mg di Brilique e dose di mantenimento da 90 mg due volte al giorno) e pazienti trattati con clopidogrel (dose da carico 300-600 mg seguita da 75 mg una volta al giorno come dose di mantenimento), entrambi somministrati in associazione ad acido acetilsalicilico (ASA) e ad altre terapie standard.

Le reazioni avverse più comunemente riportate nei pazienti trattati con ticagrelor sono state dispnea, contusione ed epistassi, che si sono manifestate con un'incidenza maggiore rispetto al gruppo trattato con clopidogrel.

##### Riassunto in forma tabulare delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate a seguito degli studi effettuati con Brilique (Tabella 1).

Le reazioni avverse sono classificate secondo la frequenza e la classificazione per sistemi e organi. Le classi di frequenza sono definite in base alle seguenti convenzioni: Molto comune ( $\geq 1/10$ ), Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), Molto raro ( $< 1/10.000$ ), Non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

<b>Tabella 1 – Reazioni avverse secondo la frequenza e la classificazione per sistemi e organi (SOC)</b>			
<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>			Iperuricemia <sup>a</sup>
<i>Disturbi psichiatrici</i>			Confusione
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		Emorragia intracranica <sup>b</sup> , Capogiri, Cefalea	Parestesia
<i>Patologie dell'occhio</i>		Emorragia oculare (intraoculare, congiuntivale, retinica)	
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>			Emorragia dell'orecchio, Vertigini
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Dispnea <sup>c</sup> , Epistassi	Emottisi	

<b>Tabella 1 – Reazioni avverse secondo la frequenza e la classificazione per sistemi e organi (SOC)</b>			
<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Emorragia gastrointestinale <sup>d</sup>	Ematemesi, Emorragia da ulcera gastrointestinale <sup>e</sup> , Emorragia emorroidale, Gastrite, Emorragia orale (compreso sanguinamento gengivale), Vomito, Diarrea, Dolore addominale, Nausea, Dispepsia	Emorragia retroperitoneale, Costipazione
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Sanguinamento cutaneo o dermico <sup>f</sup> , Ecchimosi <sup>g</sup>	Rash, Prurito	
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>			Emartrosi <sup>#</sup>
<i>Patologie renali e urinarie</i>		Emorragia del tratto urinario <sup>h</sup>	
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>		Sanguinamento vaginale (compresa metrorragia)	
<i>Esami diagnostici</i>			Aumento della creatinina sierica
<i>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</i>	Emorragia nel sito della procedura operatoria <sup>i</sup>	Emorragia post-procedurale, Emorragia	Emorragia da ferita, Emorragia traumatica

Le terminologie di reazioni avverse con correlazioni multiple sono state raggruppate insieme nella tabella e comprendono termini medici come descritto di seguito:

<sup>a</sup> Iperuricemia, Aumento dell'acido urico sierico

<sup>b</sup> Emorragia cerebrale, Emorragia intracranica, Ictus emorragico

<sup>c</sup> Dispnea, Dispnea da sforzo, Dispnea a riposo, Dispnea Notturna

<sup>d</sup> Emorragia gastrointestinale, Emorragia rettale, Emorragia intestinale, Melena, Sangue occulto

<sup>e</sup> Emorragia da ulcera gastrointestinale, Emorragia da ulcera gastrica, Emorragia da ulcera duodenale, Emorragia da ulcera peptica

<sup>f</sup> Ematoma sottocutaneo, Emorragia cutanea, Emorragia sottocutanea, Petecchie

<sup>g</sup> Contusione, Ematoma, Ecchimosi, Aumentata tendenza alla formazione di lividi, Ematoma traumatico

<sup>h</sup> Ematuria, Presenza di sangue nelle urine, Emorragia del tratto urinario

<sup>i</sup> Emorragia nella sede di puntura vasale, Ematoma nella sede di puntura vasale, Emorragia nella sede di iniezione, Emorragia nella sede di puntura, Emorragia in sede di catetere

<sup>#</sup> Non sono state riportate ADR di emartrosi nel braccio trattato con ticagrelor (n=9.235) nello studio PLATO; la frequenza è stata calcolata usando il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% per la stima puntuale (basata su 3/X, dove X rappresenta il campione totale, cioè 9.235 pazienti). Questo viene calcolato come 3/9235, che equivale alla classe di frequenza 'rara'

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### *Sanguinamento*

Gli esiti globali dei tassi di sanguinamento dello studio PLATO sono riportati nella Tabella 2.

### **Tabella 2 – Valutazione secondo Kaplan-Meier dei tassi di sanguinamento in funzione del trattamento**

	<b>Brilique (%/anno) N=9.235</b>	<b>Clopidogrel (%/anno) N=9.186</b>	<b>P</b>
Sanguinamenti Totali Maggiori secondo i criteri PLATO	11,6	11,2	0,4336
Sanguinamenti Maggiori Fatali/Pericolosi per la Vita, secondo i criteri PLATO	5,8	5,8	0,6988
Sanguinamenti Maggiori Non correlati a CABG, secondo i criteri PLATO	4,5	3,8	0,0264
Sanguinamenti Maggiori Non correlati alla Procedura, secondo i criteri PLATO	3,1	2,3	0,0058
Sanguinamenti Totali Maggiori + Minori, secondo i criteri PLATO	16,1	14,6	0,0084
Sanguinamenti Maggiori + Minori Non correlati alla Procedura, secondo i criteri PLATO	5,9	4,3	<0,0001
Sanguinamenti Maggiori, secondo la scala TIMI	7,9	7,7	0,5669
Sanguinamenti Maggiori + Minori, secondo la scala TIMI	11,4	10,9	0,3272

**Definizioni delle categorie dei sanguinamenti:**

**Sanguinamento Maggiore Fatale/Pericoloso per la vita:** Clinicamente apparente con diminuzione di emoglobina >50 g/l o trasfusione  $\geq$  4 unità di globuli rossi; o fatale; o intracranica; o intrapericardica con tamponamento cardiaco; o con shock ipovolemico o grave ipotensione che richiede trattamento ipertensivo o intervento chirurgico.

**Altro sanguinamento Maggiore:** Clinicamente apparente con diminuzione di emoglobina di 30-50 g/l o trasfusione di 2-3 unità di globuli rossi; o significativamente disabilitante.

**Sanguinamento Minore:** Richiede l'intervento medico per l'arresto o il trattamento dell'emorragia.

**Sanguinamento Maggiore secondo la scala TIMI:** Clinicamente apparente con diminuzione di emoglobina di >50 g/l o emorragia intracranica.

**Sanguinamento Minore secondo la scala TIMI:** Clinicamente apparente con diminuzione di emoglobina di 30-50 g/l.

Brilique e clopidogrel non differiscono nelle percentuali di sanguinamenti Maggiori Fatali/Pericolosi per la Vita, secondo i criteri PLATO, sanguinamenti totali Maggiori secondo i criteri PLATO, sanguinamenti Maggiori secondo la scala TIMI o Minori secondo la scala TIMI (Tabella 2). Tuttavia, più sanguinamenti Maggiori + Minori combinati secondo i criteri PLATO si sono verificati con ticagrelor rispetto a clopidogrel. Pochi pazienti nello studio PLATO hanno avuto sanguinamenti fatali: 20 (0,2%) per ticagrelor e 23 (0,3%) per clopidogrel (vedere paragrafo 4.4).

Fattori quali età, sesso, peso, razza, regione geografica, condizioni fisiche concomitanti, terapia concomitante ed anamnesi medica, compresi precedenti ictus o attacco ischemico transitorio, non sono stati predittivi né di sanguinamenti Totali, né di sanguinamenti Maggiori non correlati alla procedura, definiti secondo i criteri PLATO. Conseguentemente nessun gruppo particolare è stato identificato a rischio per una specifica categoria emorragica.

*Sanguinamento correlato a CABG:* Nello studio PLATO, il 42% dei 1.584 pazienti (12% della coorte) sottoposti ad intervento di impianto di bypass aorto-coronarico (CABG) ha avuto un sanguinamento Maggiore Fatale/Pericoloso per la Vita, secondo i criteri PLATO, senza differenze tra i gruppi di trattamento. Un sanguinamento Fatale correlato a CABG si è verificato in 6 pazienti in ogni gruppo di trattamento (vedere paragrafo 4.4).

*Sanguinamento non correlato a CABG e sanguinamento non correlato ad alcuna procedura:* Brilique e clopidogrel non differiscono per i sanguinamenti non correlati a CABG Maggiori Fatali/Pericolosi per la Vita, definiti secondo i criteri PLATO, mentre i sanguinamenti Totali Maggiori secondo i criteri PLATO, Maggiori secondo la scala TIMI e Maggiori + Minori secondo la scala TIMI, sono stati più comuni con ticagrelor. Similmente, quando si eliminano i sanguinamenti correlati alle procedure, si sono osservati più sanguinamenti con ticagrelor che con clopidogrel (Tabella 2). L'interruzione del trattamento a causa di sanguinamento non-procedurale è risultata più comune per ticagrelor (2,9%) che per clopidogrel (1,2%;  $p < 0,001$ ).

*Emorragia intracranica:* Si è verificato un numero maggiore di sanguinamenti intracranici non-procedurali con ticagrelor (n=27 sanguinamenti in 26 pazienti, 0,3%) che con clopidogrel (n=14 sanguinamenti, 0,2%), di cui 11 sanguinamenti con ticagrelor ed 1 con clopidogrel hanno avuto esito fatale. Non ci sono state differenze nei sanguinamenti fatali globali.

#### *Dispnea*

Nei pazienti trattati con Brilique è stata riportata dispnea, una sensazione di mancanza di respiro. Le reazioni avverse (ADRs) di tipo dispnoico (dispnea, dispnea a riposo, dispnea da sforzo, dispnea parossistica notturna e dispnea notturna), quando associate, sono state riportate dal 13,8% dei pazienti trattati con ticagrelor e dal 7,8% dei pazienti trattati con clopidogrel. Nel 2,2% dei pazienti che hanno assunto ticagrelor e nello 0,6% dei pazienti trattati con clopidogrel, gli sperimentatori hanno considerato la dispnea con relazione di causalità al trattamento nello studio PLATO e pochi casi sono stati di grado severo (0,14% per ticagrelor; 0,02% per clopidogrel), (vedere paragrafo 4.4). I sintomi di dispnea più frequentemente segnalati sono stati di intensità da lieve a moderata, e la maggior parte sono stati segnalati come episodio singolo subito dopo l'inizio del trattamento.

Rispetto a clopidogrel, i pazienti affetti da asma/BPCO trattati con ticagrelor possono presentare un aumento del rischio di insorgenza di dispnea non grave (3,29% per ticagrelor verso 0,53% per clopidogrel) e di dispnea grave (0,38% per ticagrelor verso 0,00% per clopidogrel). In termini assoluti, questo rischio è risultato maggiore rispetto alla popolazione globale dello studio PLATO. Ticagrelor deve essere somministrato con cautela nei pazienti con una storia di asma e/o BPCO (vedere paragrafo 4.4).

Circa il 30% di tutti gli episodi di dispnea si è risolto entro 7 giorni. Lo studio PLATO comprendeva pazienti che presentavano al basale insufficienza cardiaca congestizia, broncopneumopatia cronica ostruttiva o asma; questi pazienti, e gli anziani, hanno riportato più probabilmente episodi di dispnea. Nel gruppo trattato con Brilique, lo 0,9% dei pazienti ha interrotto il farmaco in studio a causa della dispnea rispetto allo 0,1% dei pazienti che ricevevano clopidogrel. L'incidenza superiore di dispnea osservata con Brilique non è associata all'insorgenza o ad un peggioramento della cardiopatia o della pneumopatia (vedere paragrafo 4.4). Brilique non influenza gli esami relativi alla funzionalità polmonare.

#### *Esami diagnostici*

*Innalzamenti della creatinina:* Nello studio PLATO, la concentrazione di creatinina sierica è aumentata significativamente più del 30% nel 25,5% dei pazienti in trattamento con ticagrelor rispetto al 21,3% dei pazienti trattati con clopidogrel, e più del 50% nell'8,3% dei pazienti in trattamento con ticagrelor rispetto al 6,7% dei pazienti trattati con clopidogrel. Gli aumenti di creatinina >50% sono stati più pronunciati nei pazienti di età superiore ai 75 anni (ticagrelor 13,6% verso clopidogrel 8,8%), nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale al basale (ticagrelor 17,8% verso clopidogrel 12,5%) e nei pazienti in trattamento concomitante con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ticagrelor 11,2% verso clopidogrel 7,1%). All'interno di questi sottogruppi gli eventi avversi gravi a livello renale e gli eventi avversi che hanno portato all'interruzione del farmaco in studio sono stati simili nei due gruppi di trattamento. La totalità degli eventi avversi renali riportati è stata del 4,9% per ticagrelor verso 3,8% per clopidogrel, comunque una simile percentuale di pazienti ha riportato eventi considerati dagli sperimentatori con relazione di causalità diretta al trattamento: 54 (0,6%) per ticagrelor e 43 (0,5%) per clopidogrel.

*Innalzamenti dell'acido urico:* Nello studio PLATO, le concentrazioni sieriche di acido urico sono aumentate oltre il limite superiore di normalità nel 22% dei pazienti trattati con ticagrelor rispetto al 13% dei pazienti che assumevano clopidogrel. La concentrazione media di acido urico sierico è aumentata di circa il 15% con ticagrelor rispetto al 7,5% con clopidogrel e dopo l'interruzione del trattamento è diminuita fino a circa il 7% con ticagrelor, mentre nessuna riduzione è stata osservata con clopidogrel. L'evento avverso iperuricemia è stato riportato nello 0,5% per ticagrelor verso lo 0,2% per clopidogrel. Di questi eventi avversi, lo 0,05% per ticagrelor verso lo 0,02% per clopidogrel sono stati considerati con relazione di causalità diretta dagli sperimentatori. Per l'artrite gottosa, gli eventi avversi riportati sono stati lo 0,2% per ticagrelor verso lo 0,1% per clopidogrel; nessuno di questi eventi avversi è stato considerato con nesso di causalità al trattamento dagli sperimentatori.

## 4.9 Sovradosaggio

Ticagrelor è ben tollerato in dosi singole fino a 900 mg. La tossicità gastrointestinale è stata dose-limitante in un singolo studio con aumento progressivo della dose. Altre reazioni avverse clinicamente rilevanti che possono verificarsi a seguito di sovradosaggio comprendono dispnea e pause ventricolari (vedere paragrafo 4.8).

In caso di sovradosaggio, monitorare queste potenziali reazioni avverse e considerare il monitoraggio dell'ECG.

Non esiste ad oggi un antidoto noto per contrastare gli effetti di Brilique, e si presume che Brilique non sia dializzabile (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento del sovradosaggio deve seguire gli standard della pratica medica locale. L'effetto atteso di un dosaggio eccessivo di Brilique è il prolungamento del rischio di sanguinamento associato ad inibizione piastrinica. Se si verifica sanguinamento, devono essere istituite appropriate misure mediche di supporto.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina  
Codice ATC: B01AC24

#### Meccanismo d'azione

Brilique contiene ticagrelor, appartenente alla classe chimica delle ciclopentiltriazolopirimidine (CPTP), antagonista selettivo dei recettori dell'adenosina difosfato (ADP), che agisce sul recettore P2Y<sub>12</sub> dell'ADP prevenendo l'attivazione e l'aggregazione piastrinica mediata dall'ADP.

Ticagrelor è attivo per via orale e interagisce in maniera reversibile con il recettore piastrinico P2Y<sub>12</sub> dell'ADP. Ticagrelor non interagisce propriamente con il sito di legame dell'ADP, ma interagisce con il recettore piastrinico P2Y<sub>12</sub> dell'ADP per prevenire la trasduzione del segnale.

#### Effetti farmacodinamici

##### *Insorgenza dell'azione (Onset)*

Nei pazienti con coronaropatia stabile trattati con ASA, ticagrelor induce una rapida insorgenza dell'effetto farmacologico, come dimostrato da un'inibizione dell'Aggregazione Piastrinica (IPA) media per ticagrelor, 0,5 ore dopo una dose da carico di 180 mg, di circa il 41% con un effetto massimo sull'IPA dell'89% entro 2-4 ore successive dalla dose, e mantenuto tra 2 e 8 ore. Il 90% dei pazienti presentava un'IPA finale >70% entro 2 ore dopo la dose.

##### *Reversibilità dell'azione (Offset)*

Se una procedura CABG è stata pianificata, il rischio di sanguinamento con ticagrelor è aumentato rispetto a clopidogrel quando interrotto meno di 96 ore prima dell'intervento.

##### *Dati relativi al cambio di terapia*

Il passaggio da clopidogrel a ticagrelor risulta in un aumento assoluto dell'IPA del 26,4%, mentre il passaggio da ticagrelor a clopidogrel risulta in una diminuzione assoluta dell'IPA pari al 24,5%. I pazienti possono passare dalla terapia con clopidogrel a quella con ticagrelor senza interruzione dell'effetto antiplastrinico (vedere paragrafo 4.2).

#### Efficacia e sicurezza clinica

Lo studio PLATO ha incluso 18.624 pazienti che si presentavano entro 24 ore dall'insorgenza dei sintomi di angina instabile (UA), infarto miocardico senza innalzamento del tratto ST (NSTEMI) o infarto miocardico con innalzamento del tratto ST (STEMI), ed erano stati inizialmente trattati farmacologicamente o con intervento coronarico percutaneo (PCI) o con impianto di bypass aorto-coronarico (CABG) (vedere paragrafo 4.1).

A parità di dose giornaliera di ASA, ticagrelor 90 mg due volte al giorno è risultato superiore a clopidogrel 75 mg/die nella prevenzione dell'endpoint composito di morte per cause cardiovascolari [CV], infarto miocardico [MI] o ictus, con la differenza guidata dalla riduzione di morti CV e MI. I pazienti ricevevano una dose da carico di clopidogrel da 300 mg (era possibile una dose da 600 mg in caso di PCI) oppure di ticagrelor da 180 mg.

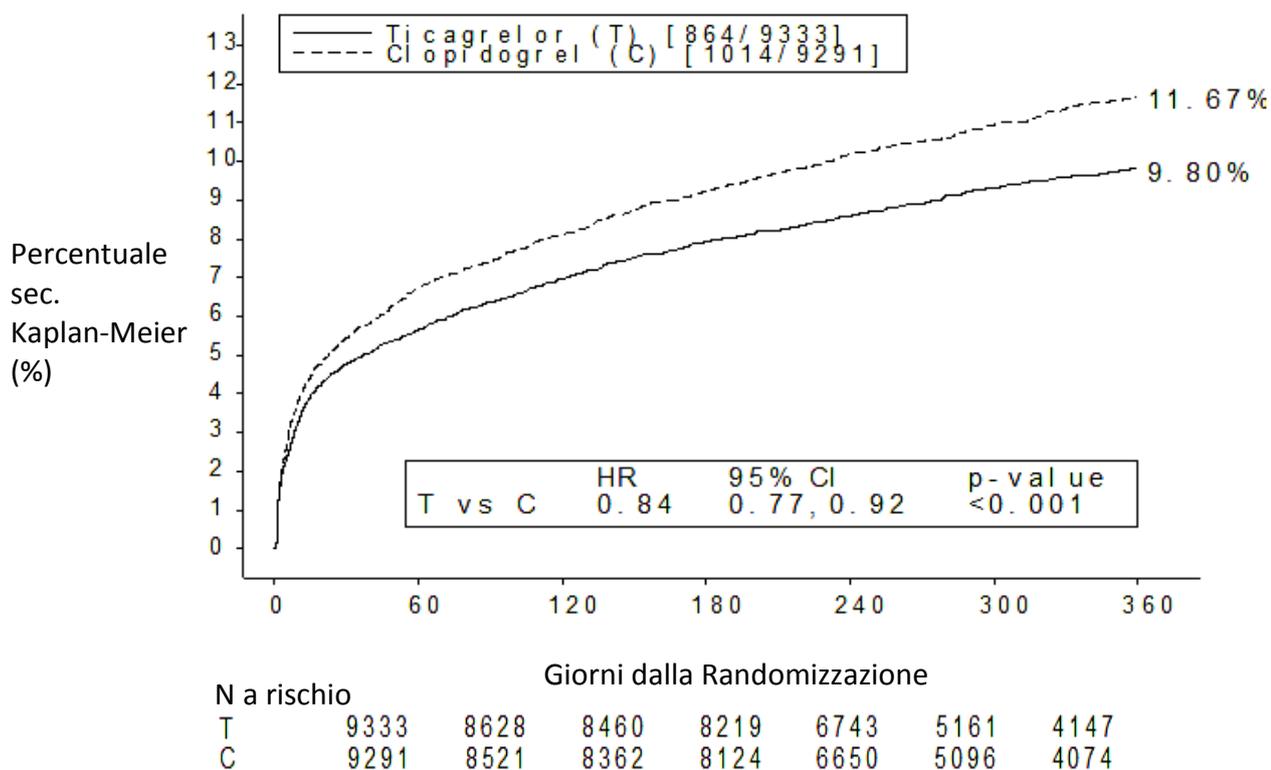
Il risultato è stato raggiunto precocemente (Riduzione del Rischio Assoluto [ARR] 1,0% e Riduzione del Rischio Relativo [RRR] del 12% a 30 giorni), con un effetto del trattamento che si è mantenuto costante nei 12 mesi, ottenendo un'ARR dell'1,9% all'anno ed una RRR del 16%. Questi dati suggeriscono che è opportuno trattare i pazienti con ticagrelor fino a 12 mesi (vedere paragrafo 4.2). Il trattamento di 54 pazienti affetti da SCA con ticagrelor invece che con clopidogrel eviterebbe l'insorgenza di 1 evento aterotrombotico; il trattamento di 91 pazienti eviterebbe 1 morte CV (vedere Figura 1 e Tabella 3).

L'effetto del trattamento con ticagrelor rispetto a clopidogrel risulta coerente in tutti i sottogruppi di pazienti suddivisi per caratteristiche comprendenti peso, sesso, anamnesi di diabete mellito, attacco ischemico transitorio o ictus non emorragico, rivascolarizzazione, terapie concomitanti comprendenti eparine, inibitori GpIIb/IIIa ed inibitori della pompa protonica (vedere paragrafo 4.5), diagnosi finale dell'evento (STEMI, NSTEMI o UA) e percorso di trattamento assegnato alla randomizzazione (invasivo o medico).

È stata osservata un'interazione debolmente significativa fra il trattamento e la regione geografica, per cui l'Hazard Ratio (HR) per l'endpoint primario favorisce ticagrelor nel resto del mondo, mentre favorisce clopidogrel in Nord America, che rappresenta approssimativamente il 10% della popolazione globale studiata (valore di p dell'interazione=0,045).

Analisi esplorative suggeriscono una possibile associazione con la dose di ASA, dal momento che è stata osservata un'efficacia ridotta con ticagrelor associata a dosi crescenti di ASA. La dose cronica giornaliera di ASA, somministrato insieme a Brilique, deve essere compresa tra 75 e 150 mg (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

La Figura 1 mostra la stima del rischio di prima insorgenza di qualsiasi evento valutato nell'endpoint composito di efficacia.



**Figura 1 – Tempo alla prima insorgenza di morte CV, IM e Ictus (PLATO)**

Brilique ha ridotto l'insorgenza dell'endpoint composto primario rispetto al clopidogrel in entrambe le popolazioni UA/NSTEMI e STEMI (Tabella 3).

**Tabella 3 –Esiti clinici nello studio PLATO**

	<b>Brilique (% di pazienti con evento) N=9.333</b>	<b>Clopidogrel (% di pazienti con evento) N=9.291</b>	<b>ARR<sup>a</sup> (%/anno)</b>	<b>RRR<sup>a</sup> (%) (95% CI)</b>	<b>P</b>
Morte CV, MI (escluso MI silente) o ictus	9,3	10,9	1,9	16 (8; 23)	0,0003
Intenzione di trattamento invasivo	8,5	10,0	1,7	16 (6;25)	0,0025
Intenzione di trattamento medico	11,3	13,2	2,3	15 (0,3;27)	0,0444 <sup>d</sup>
Morte CV	3,8	4,8	1,1	21 (9;31)	0,0013
MI (escluso MI silente) <sup>b</sup>	5,4	6,4	1,1	16 (5;25)	0,0045
Ictus	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52;9)	0,2249
Mortalità per tutte le cause, MI (escluso MI silente) o ictus	9,7	11,5	2,1	16 (8;23)	0,0001
Morte CV, MI totale, ictus, SRI, RI, TIA, o altri ATE <sup>c</sup>	13,8	15,7	2,1	12 (5;19)	0,0006
Mortalità per tutte le cause	4,3	5,4	1,4	22 (11;31)	0,0003 <sup>d</sup>
Trombosi da stent definitiva	1,2	1,7	0,6	32 (8;49)	0,0123 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>ARR = riduzione del rischio assoluto; RRR = riduzione del rischio relativo = (1-Hazard ratio) x 100%. Una RRR negativa indica un aumento del rischio relativo.

<sup>b</sup>escluso infarto miocardico silente.

<sup>c</sup>SRI = ischemia ricorrente severa; RI = ischemia ricorrente; TIA = attacco ischemico transitorio; ATE = evento aterotrombotico. Il MI totale comprende il MI silente, con data dell'evento fissata alla data della diagnosi.

<sup>d</sup>valore di significatività nominale; tutti gli altri valori sono formalmente statisticamente significativi in base a test gerarchico predefinito.

### Sottostudio Holter

Al fine di studiare l'insorgenza di pause ventricolari ed altri episodi di aritmia durante lo studio PLATO, gli sperimentatori hanno eseguito un monitoraggio Holter in un sottogruppo di quasi 3.000 pazienti, dei quali circa 2.000 disponevano di registrazioni relative sia alla fase acuta della Sindrome Coronarica Acuta, sia dopo un mese. La variabile primaria di interesse era rappresentata dall'insorgenza di pause ventricolari  $\geq 3$  secondi. Più pazienti hanno avuto pause ventricolari con ticagrelor (6,0%) che con clopidogrel (3,5%) nella fase acuta; e 2,2% e 1,6% rispettivamente dopo 1 mese (vedere paragrafo 4.4). L'aumento delle pause ventricolari nella fase acuta della SCA è stato più pronunciato nei pazienti trattati con ticagrelor con anamnesi di CHF (9,2% verso 5,4% nei pazienti senza anamnesi di CHF; per i pazienti trattati con clopidogrel, 4,0% nei pazienti con anamnesi di CHF verso 3,6% in quelli senza anamnesi di CHF). Questa differenza non è stata osservata dopo un mese: 2,0% verso 2,1% per i pazienti trattati con ticagrelor con e senza anamnesi di CHF rispettivamente; e 3,8% verso 1,4% con clopidogrel. Non sono state rilevate conseguenze cliniche avverse associate a questa differenza (comprese le applicazioni di pacemaker) in questa popolazione di pazienti.

### Sottostudio di genetica dello studio PLATO

La genotipizzazione di CYP2C19 e ABCB1 di 10.285 pazienti dello studio PLATO ha permesso di associare i risultati clinici dello studio con la distribuzione genotipica. La superiorità di ticagrelor nei confronti del clopidogrel nel ridurre gli eventi cardiovascolari maggiori non ha subito l'influenza del genotipo CYP2C19 o ABCB1 del paziente. Similmente ai dati complessivi dello studio PLATO, l'incidenza dei sanguinamenti

Maggiori Totali secondo i criteri PLATO non differisce tra ticagrelor e clopidogrel, a prescindere dal genotipo CYP2C19 o ABCB1. L'incidenza dei sanguinamenti Maggiori Non correlati a CABG secondo PLATO era aumentata con ticagrelor rispetto a clopidogrel nei pazienti con uno o più alleli del CYP2C19 a funzione ridotta, ma simile a clopidogrel nei pazienti senza alleli a funzione ridotta.

#### Associazione composita di efficacia e sicurezza

L'associazione composita di efficacia e sicurezza (morte CV, IM, ictus, o sanguinamenti Totali Maggiori secondo i criteri PLATO) indica che il beneficio in termini di efficacia di Brilique rispetto a clopidogrel non è annullato dagli eventi di sanguinamento Maggiore (ARR 1,4%; RRR 8%; HR 0,92; p=0,0257) nei 12 mesi successivi alla SCA.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha concesso la deroga dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Brilique in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nell'indicazione autorizzata (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Ticagrelor mostra una farmacocinetica lineare e l'esposizione al ticagrelor e al metabolita attivo (AR-C124910XX) sono approssimativamente proporzionali alla dose fino a 1.260 mg.

#### Assorbimento

L'assorbimento di ticagrelor è rapido, con un  $t_{max}$  medio di circa 1,5 ore. La formazione del maggiore metabolita circolante, AR-C124910XX (anch'esso attivo), derivato dal ticagrelor, è rapida, con un  $t_{max}$  medio di circa 2,5 ore. A seguito di somministrazione orale di 90 mg di ticagrelor in condizioni di digiuno, la  $C_{max}$  è pari a 529 ng/ml e l'AUC è 3.451 ng x h/ml. Il rapporto metabolita precursore è di 0,28 per la  $C_{max}$  e 0,42 per l'AUC.

La biodisponibilità assoluta media di ticagrelor è stata stimata essere del 36%. L'ingestione di un pasto ad alto contenuto di grassi ha causato un incremento del 21% dell'AUC del ticagrelor ed una riduzione del 22% della  $C_{max}$  del metabolita attivo, ma non ha prodotto effetti sulla  $C_{max}$  di ticagrelor, né sull'AUC del metabolita attivo. Queste lievi variazioni sono considerate di minima rilevanza clinica; pertanto, ticagrelor può essere somministrato sia durante che lontano dai pasti. Ticagrelor e il suo metabolita attivo sono substrati della P-gp.

#### Distribuzione

Il volume di distribuzione di ticagrelor allo stato stazionario è di 87,5 l. Ticagrelor ed il suo metabolita attivo sono largamente legati alle proteine plasmatiche (>99,7%).

#### Biotrasformazione

Il CYP3A4 è il principale enzima responsabile del metabolismo di ticagrelor e della formazione del metabolita attivo, e le loro interazioni con altri substrati del CYP3A variano dall'attivazione all'inibizione.

Il metabolita maggiore del ticagrelor è l'AR-C124910XX, dotato anch'esso di attività farmacologica, come dimostrato *in vitro* dal legame con il recettore piastrinico P2Y<sub>12</sub> dell'ADP. L'esposizione sistemica al metabolita attivo è pari a circa il 30-40% di quella osservata con il ticagrelor.

#### Eliminazione

La via primaria di eliminazione del ticagrelor è rappresentata dal metabolismo epatico. Quando si somministra ticagrelor radiomarcato, il recupero medio di radioattività è di circa l'84% (57,8% nelle feci, 26,5% nelle urine). Le quote recuperate sia di ticagrelor, sia del metabolita attivo, presenti nelle urine, erano inferiori all'1% della dose.

La via primaria di eliminazione del metabolita attivo è verosimilmente la secrezione biliare. Il  $t_{1/2}$  medio era circa 7 ore per il ticagrelor e 8,5 ore per il metabolita attivo.

## Popolazioni speciali

### *Pazienti anziani*

Esposizioni più elevate a ticagrelor (circa 25% sia per  $C_{max}$  sia per AUC) ed al metabolita attivo sono state osservate nei pazienti anziani ( $\geq 75$  anni) con SCA rispetto ai pazienti più giovani, tramite un'analisi farmacocinetica di popolazione. Queste differenze non sono considerate clinicamente significative (vedere paragrafo 4.2).

### *Pazienti pediatrici*

Ticagrelor non è stato valutato nella popolazione pediatrica (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

### *Sesso*

Esposizioni più elevate di ticagrelor e del metabolita attivo sono state osservate nelle donne rispetto agli uomini. Queste differenze non sono considerate clinicamente significative.

### *Compromissione della funzionalità renale*

L'esposizione al ticagrelor ed al metabolita attivo è stata inferiore di circa il 20% nei pazienti con funzionalità renale gravemente compromessa (clearance della creatinina  $< 30$  mL/min) rispetto ai soggetti con normale funzione renale (vedere paragrafo 4.2).

### *Compromissione della funzionalità epatica*

$C_{max}$  e AUC del ticagrelor sono state del 12% e del 23% maggiori nei pazienti con lieve compromissione della funzionalità epatica rispetto a un campione paragonabile di soggetti sani (vedere paragrafo 4.2). Ticagrelor non è stato studiato nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica moderata o grave, ed il suo utilizzo in questi pazienti è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

### *Etnia*

I pazienti di discendenza asiatica mostrano una biodisponibilità media superiore del 39% rispetto ai pazienti caucasici. I pazienti autoidentificatisi come neri hanno mostrato una biodisponibilità di ticagrelor inferiore del 18% rispetto ai pazienti caucasici. Negli studi di farmacologia clinica, l'esposizione ( $C_{max}$  e AUC) a ticagrelor nei pazienti giapponesi è stata superiore di circa il 40% (20% dopo l'aggiustamento in funzione del peso corporeo) rispetto ai pazienti caucasici.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici di ticagrelor e del suo maggiore metabolita non hanno dimostrato un rischio inaccettabile di effetti avversi per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dose singola o a dosi ripetute e potenziale genotossico.

Irritazione gastrointestinale è stata osservata in diverse specie animali per livelli di esposizione clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 4.8).

Nei ratti femmina, ticagrelor ad alti dosaggi ha mostrato un aumento dell'incidenza di tumori uterini (adenocarcinomi) ed un aumento dell'incidenza di adenomi epatici. Il meccanismo di insorgenza dei tumori uterini è probabilmente correlato ad uno squilibrio ormonale che può portare alla formazione di tumori nei ratti. Il meccanismo alla base della formazione di adenomi epatici è probabilmente dovuto ad una induzione enzimatica epatica specifica dei roditori. Pertanto le osservazioni relative al potenziale cancerogeno sono considerate di improbabile rilevanza per l'uomo.

Nei ratti sono state osservate anomalie minori dello sviluppo ad una dose tossica per la madre (margine di sicurezza 5,1). Nei conigli sono stati osservati un lieve ritardo della maturità epatica e dello sviluppo scheletrico nei feti di madri esposte ad alte dosi, senza segni di tossicità materna (margine di sicurezza 4,5).

Studi nei ratti e nei conigli hanno mostrato tossicità riproduttiva, con lieve riduzione dell'aumento di peso corporeo della madre, ridotta vitalità neonatale e diminuzione del peso alla nascita, con ritardo nella crescita.

Ticagrelor ha causato cicli irregolari (prevalentemente cicli più prolungati) nei ratti femmina, ma non ha provocato effetti sulla fertilità generale nei ratti maschio e femmina. Studi di farmacocinetica eseguiti con ticagrelor radiomarcato hanno mostrato che il composto progenitore ed i suoi metaboliti sono escreti nel latte dei ratti (vedere paragrafo 4.6).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### *Nucleo*

Mannitolo (E421)  
Calcio fosfato bibasico  
Magnesio stearato (E470b)  
Sodio amido glicolato  
Idrossipropilcellulosa (E463)

#### *Rivestimento*

Talco  
Titanio diossido (E171)  
Ossido di ferro giallo (E172)  
Polietilenglicole 400  
Ipromellosa (E464)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo prodotto medicinale non richiede condizioni speciali per la conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

- Blister (con i simboli sole/luna) trasparente in PVC-PVDC/Al da 10 compresse; astucci da 60 compresse (6 blister) e 180 compresse (18 blister).
- Blister calendarizzato (con i simboli sole/luna) trasparente in PVC-PVDC/Al da 14 compresse; astucci da 14 compresse (1 blister), 56 compresse (4 blister) e 168 compresse (12 blister).
- Blister perforato monodose trasparente in PVC-PVDC/Al da 10 compresse; astucci da 100x1 compresse (10 blister).

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB  
S-151 85

Södertälje  
Svezia

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

04546044/E

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

03/12/2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Ottobre 2011

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei  
Medicinali <http://www.ema.europa.eu>

Prezzo al pubblico €112,29  
Medicinale soggetto a prescrizione medica  
Classe A (PT/PHT)