

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Brilique™ 90 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 90 mg Ticagrelor.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Runde, bikonvexe, gelbe Tabletten, mit der Prägung „90“ über „T“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Brilique gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS) ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung [NSTEMI] oder Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung [STEMI]), und zwar sowohl bei medikamentös behandelten Patienten als auch bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde.

Für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Eine Therapie mit Brilique sollte mit einer einmaligen Initialdosis von 180 mg (zwei 90-mg-Tabletten) begonnen und dann mit 90 mg zweimal täglich fortgesetzt werden.

Patienten, die Brilique einnehmen, sollten ebenfalls täglich ASS einnehmen, sofern keine spezielle Kontraindikation vorliegt. Im Anschluss an eine ASS-Anfangsdosis sollte Brilique mit einer ASS-Erhaltungsdosis im Bereich von 75–150 mg angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Es wird empfohlen, die Therapie bis zu 12 Monate fortzuführen, sofern nicht ein Abbruch der Therapie mit Brilique klinisch indiziert ist (siehe Abschnitt 5.1). Erfahrungen, die über 12 Monate hinausgehen, sind nur begrenzt.

Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) könnte ein vorzeitiger Abbruch einer thrombozytenhemmenden Therapie, einschließlich Brilique, zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskulären Tod oder Myokardinfarkt aufgrund der zugrundeliegenden Erkrankung des Patienten führen (siehe Abschnitt 4.4). Daher sollte eine vorzeitige Beendigung der Therapie vermieden werden.

Auch Unterbrechungen in der Therapie sollten vermieden werden. Ein Patient, der eine Dosis Brilique versäumt, sollte nur eine 90-mg-Tablette (die nächste Dosis) zur vorgesehenen Zeit einnehmen.

Patienten, die mit Clopidogrel behandelt werden, können bei Bedarf direkt auf Brilique umgestellt werden (siehe Ab-

schnitt 5.1). Eine Umstellung von Prasugrel auf Brilique wurde bisher nicht untersucht.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Da bezüglich der Behandlung von Dialysepatienten keine Informationen verfügbar sind, wird Brilique bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Brilique ist bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht worden. Die Anwendung bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3, 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Brilique im Rahmen der zugelassenen Indikation bei Erwachsenen wurde bei Kindern unter 18 Jahren nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1 und 5.2).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Brilique kann zusammen mit oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Aktive pathologische Blutung.
- Intrakranielle Blutungen in der Vorgeschichte (siehe Abschnitt 4.8).
- Mäßige bis schwere Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.2, 4.4 und 5.2).
- Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Clarithromycin, Nefazodon, Ritonavir und Atazanavir) ist kontraindiziert, da die gleichzeitige Anwendung zu einem erheblichen Anstieg der Ticagrelor-Konzentration führen kann (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Blutungsrisiko

In der pivotalen Phase-III-Studie (PLATO [PLATElet Inhibition and Patient Outcomes], 18.624 Patienten) waren ein erhöhtes Risiko für Blutungen, klinisch bedeutsame Thrombozytopenie oder Anämie, intrakranielle Blutungen in der Vorgeschichte, gastrointestinale Blutung innerhalb der vergangenen 6 Monate oder eine größere Operation innerhalb der vergangenen 30 Tagen die Hauptausschlusskriterien. Patienten mit akutem Koronarsyndrom, die mit Brilique und ASS behandelt wurden, zeigten ein erhöhtes Risiko für schwere Blutungen, die nicht auf die CABG zurückzuführen waren, sowie generell für Blutungen, die der ärztlichen Behandlung bedurften, z. B. schwerwiegende + leichte PLATO-Blutungen, aber kein erhöhtes Risiko für tödliche oder lebensbedrohliche Blutungen (siehe Abschnitt 4.8).

Deshalb sollte bei Patienten, bei denen ein erhöhtes Blutungsrisiko bekannt ist, der Nutzen von Brilique im Hinblick auf die Prävention atherothrombotischer Ereignisse gegenüber den Risiken abgewogen werden. Sofern klinisch indiziert, sollte Brilique bei folgenden Patientengruppen mit Vorsicht angewendet werden:

- Patienten mit Blutungsneigung (z. B. aufgrund eines kürzlich zurückliegenden Traumas, einer kürzlich durchgeführten Operation, Blutgerinnungsstörungen, einer aktiven oder vor kurzem aufgetretenen gastrointestinalen Blutung). Die Anwendung von Brilique ist kontraindiziert bei Patienten mit aktiver pathologischer Blutung, bei Patienten mit einer intrakraniellen Blutung in der Vorgeschichte und bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.3).
- Patienten, die innerhalb von 24 Stunden nach der Anwendung von Brilique gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Blutungsrisiko erhöhen können (z. B. nicht-steroidale antiinflammatorische Arzneimittel (NSARs), orale Antikoagulanzen und/oder Fibrinolytika).

Es sind keine Daten für Brilique vorhanden, die einen hämostatischen Nutzen von Thrombozytentransfusionen belegen; zirkulierendes Brilique kann transfundierte Thrombozyten hemmen. Da die Blutungszeit durch die gleichzeitige Anwendung von Brilique und Desmopressin nicht reduziert wurde, ist es unwahrscheinlich, dass klinische Blutungsereignisse mit Desmopressin wirksam behandelt werden können (siehe Abschnitt 4.5).

Eine antifibrinolytische Therapie (Aminocapronsäure oder Tranexamsäure) und/oder der rekombinante Faktor VIIa können die Hämostase erhöhen. Die Anwendung von Brilique kann wiederaufgenommen werden, wenn die Ursache der Blutung festgestellt und unter Kontrolle gebracht wurde.

Operation

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, den Arzt oder Zahnarzt vor jeglicher geplanter Operation und bevor ein neues Arzneimittel eingenommen wird, über die Einnahme von Brilique zu informieren.

Bei PLATO-Patienten, die sich einer aortokoronaren Bypass-Operation (CABG) unterzogen, zeigten sich unter Brilique mehr Blutungen als unter Clopidogrel, wenn die Therapie innerhalb 1 Tages vor der Operation abgesetzt wurde, aber eine vergleichbare Anzahl schwerer Blutungen im Vergleich mit Clopidogrel nach Beendigung der Therapie 2 oder mehr Tage vor der Operation (siehe Abschnitt 4.8). Wenn bei einem Patienten eine elektive Operation vorgesehen ist und kein thrombozytenfunktionshemmender Effekt erwünscht ist, sollte Brilique 7 Tage vor der Operation abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten mit einem Risiko für bradykarde Ereignisse

Da in einer früheren Studie hauptsächlich asymptomatische ventrikuläre Pausen beobachtet wurden, wurden Patienten mit einem erhöhten Risiko für bradykarde Ereignis-

nisse (z. B. Patienten ohne Herzschrittmacher, die Sinusknotensyndrom, AV-Block II. oder III. Grades oder bradykardiebedingte Synkopen aufweisen) von der PLATO-Hauptstudie ausgeschlossen, in der die Sicherheit und Wirksamkeit von Brilique bewertet wurde. Daher sollte Brilique aufgrund der begrenzten klinischen Erfahrung bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Zusätzlich sollte die gleichzeitige Anwendung von Brilique mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Bradykardie auslösen, mit Vorsicht erfolgen. Allerdings wurden in der PLATO-Studie nach gleichzeitiger Anwendung von einem oder mehreren Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Bradykardie auslösen (z. B. 96 % Betablocker, 33 % Kalziumkanalblocker Diltiazem und Verapamil und 4 % Digoxin), keine Hinweise auf klinisch signifikante unerwünschte Wechselwirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.5).

Innerhalb der PLATO-Studie wurde eine Holter-Substudie durchgeführt. In dieser hatten unter Ticagrelor mehr Patienten während der akuten Phase ihres Koronarsyndroms (ACS) ventrikuläre Pausen ≥ 3 Sekunden als unter Clopidogrel. Der durch das Holter-EKG ermittelte Anstieg von ventrikulären Pausen unter Ticagrelor war bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (CHF) während der akuten Phase des Koronarsyndroms höher als in der Gesamtpopulation der Studie. Nach einem Monat Behandlung mit Ticagrelor zeigte sich kein Unterschied mehr zur Gesamtpopulation oder im Vergleich zu Clopidogrel. Bei dieser Patientenpopulation waren mit diesem Ungleichgewicht (einschließlich Synkope oder Implantation eines Herzschrittmachers) keine nachteiligen klinischen Folgen verbunden (siehe Abschnitt 5.1).

Dyspnoe

Dyspnoe wurde von 13,8 % der Patienten, die mit Brilique behandelt wurden und von 7,8 % der Patienten, die mit Clopidogrel behandelt wurden, berichtet. Dyspnoe wurde bei 2,2 % der Patienten von den Prüfern in einen kausalen Zusammenhang mit der Behandlung von Brilique gebracht. Sie ist üblicherweise von leichter bis mittelschwerer Intensität und geht oft zurück, ohne dass ein Absetzen der Therapie erforderlich ist. Patienten mit Asthma/COPD haben unter Brilique möglicherweise ein erhöhtes absolutes Risiko, eine Dyspnoe zu erleiden (siehe Abschnitt 4.8). Ticagrelor sollte bei Patienten mit Asthma und/oder COPD in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden. Der zugrundeliegende Mechanismus wurde noch nicht geklärt. Sollte ein Patient über eine neu aufgetretene Dyspnoe oder eine Verlängerung bzw. Verschlechterung einer bestehenden Dyspnoe berichten, so sollte dies vollständig abgeklärt werden. Wenn die Behandlung mit Brilique nicht toleriert wird, sollte sie beendet werden.

Kreatinin-Erhöhen

Die Kreatininwerte können während der Behandlung mit Brilique ansteigen (siehe Abschnitt 4.8). Der zugrundeliegende Mechanismus ist nicht geklärt. Die Nierenfunktion sollte nach einem Monat und danach ent-

sprechend der medizinischen Routine überprüft werden, mit besonderer Aufmerksamkeit auf Patienten ≥ 75 Jahre, Patienten mit mäßigen/schweren Nierenfunktionsstörungen und jenen unter gleichzeitiger Behandlung mit einem Angiotensin-II-Rezeptorblocker.

Harnsäure-Erhöhen

In der PLATO-Studie hatten Patienten, die Ticagrelor erhielten, ein höheres Risiko einer Hyperurikämie als jene Patienten, die Clopidogrel erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit Hyperurikämie oder arthritischer Gicht in der Vorgeschichte sollte die Anwendung mit Ticagrelor mit Vorsicht erfolgen. Als Vorsichtsmaßnahme wird von der Anwendung von Ticagrelor bei Patienten mit Harnsäure-Nephropathie abgeraten.

Andere

Basierend auf der Beziehung, die in der PLATO-Studie zwischen der ASS-Erhaltungsdosis und der relativen Wirksamkeit von Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel beobachtet wurde, wird eine gleichzeitige Anwendung von Brilique und hohen ASS-Erhaltungsdosen (> 300 mg) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Die gleichzeitige Anwendung von Brilique mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Clarithromycin, Nefazodon, Ritonavir und Atazanavir) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.5). Eine gleichzeitige Anwendung kann zu einem erheblichen Anstieg der Brilique-Konzentration führen (siehe Abschnitt 4.5).

Von der gleichzeitigen Anwendung von Ticagrelor und starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Dexamethason, Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital) wird abgeraten, da die gleichzeitige Anwendung zu einer Verringerung der Konzentration und der Wirksamkeit von Ticagrelor führen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Brilique und CYP3A4-Substraten mit engen therapeutischen Indizes (z. B. Cisaprid und Mutterkornalkaloide) wird nicht empfohlen, da Ticagrelor die Konzentration dieser Arzneimittel erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Einnahme von Brilique mit Dosen von Simvastatin oder Lovastatin größer als 40 mg wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Eine engmaschige klinische und laborchemische Überwachung wird empfohlen, wenn Digoxin zusammen mit Brilique gegeben wird (siehe Abschnitt 4.5).

Es liegen keine Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Brilique mit potenten P-Glykoprotein(P-gp)-Inhibitoren (z. B. Verapamil, Chinidin, Cyclosporin) vor, diese erhöhen möglicherweise die Ticagrelor-Konzentration. Wenn diese Kombination unvermeidbar ist, sollte deren gleichzeitige Anwendung mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ticagrelor ist vor allem ein CYP3A4-Substrat und ein leichter Inhibitor von CYP3A4. Tica-

grelor ist ebenfalls ein P-gp-Substrat und ein schwacher P-gp-Inhibitor und erhöht möglicherweise die Konzentration von P-gp-Substraten.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Brilique

Arzneimittel, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden

CYP3A4-Inhibitoren

- Starke CYP3A4-Inhibitoren – die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol und Ticagrelor erhöhte die C_{max} und die AUC von Ticagrelor entsprechend um das 2,4- bzw. 7,3-fache. Die C_{max} und die AUC des aktiven Metaboliten wurden um 89 % bzw. 56 % reduziert. Da davon auszugehen ist, dass andere starke CYP3A4-Hemmer (Clarithromycin, Nefazodon, Ritonavir und Atazanavir) ähnliche Wirkungen haben, ist die gleichzeitige Anwendung mit Brilique kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).
- Mittelstarke CYP3A4-Inhibitoren – die gleichzeitige Anwendung von Diltiazem und Ticagrelor erhöhte die C_{max} von Ticagrelor um 69 % und die AUC um das 2,7-fache und verringerte die C_{max} des aktiven Metaboliten um 38 % und die AUC war unverändert. Ticagrelor hatte keine Auswirkungen auf die Plasmaspiegel von Diltiazem. Da davon auszugehen ist, dass andere mittelstarke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Amprenavir, Aprepitant, Erythromycin und Fluconazol) ähnliche Wirkungen haben, können diese ebenfalls zusammen mit Brilique angewendet werden.

CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin und Ticagrelor verringerte die C_{max} und die AUC von Ticagrelor um 73 % bzw. 86 %. Die C_{max} des aktiven Metaboliten war unverändert und die AUC war um 46 % verringert. Es ist davon auszugehen, dass andere CYP3A-Induktoren (z. B. Dexamethason, Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital) die Konzentration von Brilique ebenfalls verringern. Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und potenten CYP3A-Induktoren führt möglicherweise zu einer Abnahme der Konzentration und Wirksamkeit von Ticagrelor (siehe Abschnitt 4.4).

Andere

Klinische Studien zur Arzneimittelinteraktion zeigten, dass die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit Heparin, Enoxaparin und ASS oder Desmopressin im Vergleich zu Ticagrelor allein keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Ticagrelor, den aktiven Metaboliten oder auf die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation hatte. Sofern klinisch indiziert, sollten Arzneimittel, die die Hämostase verändern, in Kombination mit Brilique mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Es liegen keine Daten über die gleichzeitige Anwendung von Brilique und potenten P-gp-Inhibitoren (z. B. Verapamil, Chinidin, Cyclosporin) vor, die die Konzentration von Ticagrelor erhöhen könnten. Sofern klinisch indiziert, sollte die gleichzeitige Anwendung mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkungen von Brilique auf andere Arzneimittel

Arzneimittel, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden

- Simvastatin** – Bei gleichzeitiger Anwendung von Ticagrelor und Simvastatin kam es zu einer Erhöhung der C_{max} von Simvastatin um 81 % und der AUC um 56 %. Die C_{max} der Simvastatinsäure wurde um 64 % erhöht und die AUC um 52 %, wobei es in Einzelfällen zu einer Erhöhung auf das 2- bis 3-fache kam. Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit Simvastatindosen von mehr als 40 mg täglich könnte Nebenwirkungen von Simvastatin verursachen und sollte gegenüber dem möglichen Nutzen abgewogen werden. Simvastatin hatte keinen Effekt auf den Plasmaspiegel von Ticagrelor. Brilique hat möglicherweise ähnliche Wirkungen auf Lovastatin. Die gleichzeitige Anwendung von Brilique und Dosen von Simvastatin oder Lovastatin, die größer sind als 40 mg, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
- Atorvastatin** – Bei gleichzeitiger Anwendung von Atorvastatin und Ticagrelor kam es zu einer Erhöhung der C_{max} von Atorvastatinsäure um 23 % und der AUC um 36 %. Eine vergleichbare Erhöhung der AUC und der C_{max} wurde für alle Metaboliten der Atorvastatinsäure beobachtet. Diese Erhöhungen werden als nicht klinisch relevant angesehen.
- Ein ähnlicher Effekt auf andere Statine, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden, kann nicht ausgeschlossen werden. 93 % der Patienten der PLATO-Studie nahmen verschiedene Statine ein. Es kamen in dieser Kohorte keine Bedenken über die Sicherheit im Zusammenhang mit der Einnahme mit Statinen auf.

Ticagrelor ist ein leichter CYP3A4-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von Brilique und CYP3A4-Substraten mit engen therapeutischen Indizes (z. B. Cisaprid oder Mutterkornalkaloide) wird nicht empfohlen, da Ticagrelor die Konzentration dieser Arzneimittel erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die über CYP2C9 verstoffwechselt werden

Die gleichzeitige Anwendung von Brilique und Tolbutamid führte bei keinem der Arzneimittel zu einer Veränderung der Plasmaspiegel, was darauf hindeutet, dass Ticagrelor kein CYP2C9-Inhibitor ist, und somit eine Veränderung des CYP2C9 vermittelten Metabolismus von Arzneimitteln wie Warfarin und Tolbutamid unwahrscheinlich ist.

Orale Kontrazeptiva

Die gleichzeitige Anwendung von Brilique mit Levonorgestrel und Ethinylestradiol erhöhte die Konzentration von Ethinylestradiol um ungefähr 20 %, veränderte jedoch nicht die Pharmakokinetik von Levonorgestrel. Es ist nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Levonorgestrel und Ethinylestradiol mit Brilique einen klinisch relevanten Effekt auf die Wirksamkeit dieser oralen Kontrazeptiva hat.

P-glykoprotein(P-gp)-Substrate (einschließlich Digoxin, Cyclosporin)

Die gleichzeitige Anwendung von Brilique erhöhte die C_{max} von Digoxin um 75 % und

die AUC um 28 %. Der mittlere Talspiegel von Digoxin wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Ticagrelor um 30 % erhöht, wobei es in Einzelfällen zu einer maximalen Erhöhung auf das 2-fache kam. In Gegenwart von Digoxin wurden die C_{max} und die AUC von Ticagrelor und seinem aktiven Metaboliten nicht beeinflusst. Daher wird eine angemessene klinische und/oder laborchemische Überwachung empfohlen, wenn P-gp-abhängige Arzneimittel mit geringem therapeutischem Index wie Digoxin oder Cyclosporin gleichzeitig mit Brilique angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Andere Begleittherapien

Arzneimittel, die bekanntermaßen eine Bradykardie auslösen

Aufgrund der Beobachtung meist asymptomatischer ventrikulärer Pausen und Bradykardie sollte die gleichzeitige Anwendung von Brilique zusammen mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Bradykardie auslösen, mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Allerdings wurden in der PLATO-Studie nach gleichzeitiger Anwendung von einem oder mehreren Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Bradykardie auslösen (z. B. 96 % Betablocker, 33 % Kalziumkanalblocker Diltiazem und Verapamil und 4 % Digoxin), keine Hinweise auf klinisch signifikante Nebenwirkungen beobachtet.

In der PLATO-Studie wurde Brilique je nach Bedarf aufgrund von Begleiterkrankungen häufig langfristig zusammen mit ASS, Protonenpumpenhemmern, Statinen, Betablockern, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern und Angiotensin-Rezeptorblockern und kurzfristig auch mit Heparin, niedermolekularem Heparin und intravenösen GP-IIb/IIIa-Inhibitoren angewendet (siehe Abschnitt 5.1). Es wurden keine Anzeichen für klinisch signifikante unerwünschte Wechselwirkungen mit diesen Arzneimitteln beobachtet.

Die gleichzeitige Anwendung von Brilique und Heparin, Enoxaparin oder Desmopressin hatte keine Auswirkung auf die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), die aktivierte Gerinnungszeit (Activated Coagulation Time, ACT) oder auf die Bestimmung des Faktors Xa. Wegen potenzieller pharmakodynamischer Wechselwirkungen sollte eine gleichzeitige Anwendung von Brilique und Arzneimitteln, die bekanntermaßen die Hämostase verändern, jedoch mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Aufgrund von Berichten über abnormale kutane Blutungen mit SSRI (z. B. Paroxetin, Sertralin und Citalopram) wird bei gleichzeitiger Anwendung von SSRI mit Brilique zur Vorsicht geraten, da dieses das Blutungsrisiko erhöhen kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten geeignete Maßnahmen zur Empfängnisverhütung verwenden, um eine Schwangerschaft während der Therapie mit Brilique zu verhindern.

Schwangerschaft

Es gibt keine bzw. nur begrenzte Daten zur Anwendung von Ticagrelor bei Schwangeren. In Tierstudien zeigte sich Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Brilique wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Vorhandene pharmakodynamische/toxikologische Daten bei Tieren haben gezeigt, dass Ticagrelor und seine aktiven Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob abgestellt oder die Therapie mit Brilique abgesetzt/bzw. nicht durchgeführt werden soll. Dabei muss der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Mutter berücksichtigt werden.

Fertilität

Ticagrelor hatte keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität von Tieren (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Brilique auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Brilique hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Brilique bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, NSTEMI und STEMI) wurde in der großen Phase-III-Pivot-Studie PLATO ([PLATElet Inhibition and Patient Outcomes] Studie, 18.624 Patienten) bewertet, in der Patienten, die mit Brilique behandelt wurden (Initialdosis von 180 mg Brilique und eine Erhaltungsdosis von 90 mg zweimal täglich) mit Patienten verglichen wurden, die Clopidogrel erhielten (300–600 mg Initialdosis gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 75 mg einmal täglich). Beide Therapien wurden zusammen mit Acetylsalicylsäure (ASS) und anderen Standardtherapien angewendet.

Die von den mit Ticagrelor behandelten Patienten am häufigsten angegebenen Nebenwirkungen waren Dyspnoe, blaue Flecken und Epistaxis, und diese Reaktionen traten öfter auf als in der mit Clopidogrel behandelten Gruppe.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen sind aufgrund von Studien mit Brilique festgestellt worden (Tabelle 1 auf Seite 4).

Die Nebenwirkungen sind entsprechend ihrer Häufigkeit und der Systemorganklasse angegeben. Die Häufigkeitsangaben werden gemäß den folgenden Kategorien definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), Sehr selten ($> 1/10.000$).

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hyperurikämie ^a
Psychiatrische Erkrankungen			Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems		Intrakranielle Blutungen ^b , Benommenheit, Kopfschmerzen	Parästhesien
Augenerkrankungen		Augenblutungen (intraokular, konjunktival, retinal)	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Ohrenblutungen, Vertigo
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe ^c , Epistaxis	Hämoptyse	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gastrointestinale Blutungen ^d	Hämatemese, Blutungen gastro-intestinaler Geschwüre ^e , hämorrhoidale Blutungen, Gastritis, Blutungen im Mundraum (einschließlich Zahnfleischblutungen), Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Übelkeit, Dyspepsie	Retroperitoneale Blutungen, Verstopfung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Subkutane oder dermale Blutungen ^f , blaue Flecken ^g	Hautausschlag, Juckreiz	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Hämarthrose ^{**}
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnwegsblutungen ^h	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Vaginale Blutungen (einschließlich Metrorrhagie)	
Untersuchungen			Anstieg des Serumkreatinins
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Blutungen an der Eingriffsstelle ⁱ	Blutungen nach Eingriffen, Blutungen	Blutungen an der Wunde, traumatische Blutungen

Mehrfach verwandte Nebenwirkungsbegriffe sind in der Tabelle gruppiert aufgeführt und schließen medizinische Termini wie im Folgenden beschrieben ein:

- ^a Hyperurikämie, Harnsäure im Blut erhöht
- ^b Zerebrale Blutungen, intrakranielle Blutungen, hämorrhagischer Schlaganfall
- ^c Dyspnoe, Belastungsdyspnoe, Dyspnoe im Ruhezustand, nächtliche Dyspnoe
- ^d Gastrointestinale Blutungen, rektale Blutungen, intestinale Blutungen, Meläna, okkultes Blut
- ^e Gastrointestinale Blutungen eines Geschwürs, Blutung eines Magengeschwürs, Blutung eines Zwölffingerdarmgeschwürs, Blutung eines peptischen Geschwürs

^f Subkutanes Hämatom, Hauteinblutungen, subkutane Blutungen, Petechien

^g Prellungen, Hämatome, kleinflächige Hautblutung, erhöhte Neigung zu blauen Flecken, traumatisches Hämatom

^h Hämaturie, Blut im Urin, Blutungen im Harntrakt

ⁱ Blutung an der Gefäßpunktion, Hämatome an der Gefäßpunktion, Blutung am Injektionsort, Blutung an der Punktionsstelle, Blutung am Ort des Kathetereinstichs

^{**} Im Ticagrelor-Arm der PLATO-Studie wurde die Nebenwirkung Hämarthrose nicht beobachtet (n = 9235), die Häufigkeit wurde berechnet, indem der obere Grenzwert des 95%-Konfidenzintervalls für die Punktschätzung benutzt wurde (basierend auf 3/X, wobei X die gesamte Mustergröße repräsentiert, z. B. 9235). Dies wird berechnet als 3/9235, was der Häufigkeitskategorie „selten“ entspricht.

Nicht bekannt (kann aufgrund der vorhandenen Daten nicht ermittelt werden).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Blutung

Das Gesamtergebnis bezüglich der Blutungsrate in der PLATO-Studie ist in Tabelle 2 auf Seite 5 zusammengefasst.

Es bestanden keine Unterschiede zwischen Brilique und Clopidogrel hinsichtlich des Anteils an PLATO schwerwiegenden tödlichen/lebensbedrohlichen Blutungen, PLATO gesamt schwerwiegenden Blutungen, TIMI schwerwiegenden Blutungen bzw. TIMI leichten Blutungen (Tabelle 2). Es traten jedoch unter Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel mehr PLATO kombinierte schwerwiegende + leichte Blutungen auf.

Wenige Patienten in PLATO hatten tödliche Blutungen: 20 (0,2 %) unter Ticagrelor und 23 (0,3 %) unter Clopidogrel (siehe Abschnitt 4.4).

Weder Alter, Geschlecht, Gewicht, Rasse, geografische Region, Begleiterkrankungen, Begleittherapie noch Krankheitsgeschichte, einschließlich Schlaganfall in der Vorgeschichte oder transitorische ischämische Attacke, ließen auf eine allgemeine oder nicht-eingriffsbedingte PLATO schwerwiegende Blutung schließen. Deshalb wurde keine bestimmte Gruppe identifiziert, bei der ein Risiko für eine der Blutungsuntergruppen bestand.

Blutungen im Zusammenhang mit einer CABG: In PLATO hatten 42 % der 1584 Patienten (12 % der Kohorte), die sich einer aortokoronaren Bypass-Operation (CABG)

unterzogen, eine PLATO schwerwiegend tödliche/lebensbedrohliche Blutung, wobei es keinen Unterschied zwischen den Therapiegruppen gab. Tödliche CABG-bedingte Blutungen traten in jeder der Therapiegruppen bei je 6 Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4).

Blutungen, die nicht im Zusammenhang mit einer CABG standen und Blutungen, die nicht im Zusammenhang mit einem Eingriff standen: Es gab keine Unterschiede zwischen Brilique und Clopidogrel hinsichtlich der Nicht-CABG-bedingten PLATO-definierten schwerwiegenden tödlichen/lebensbedrohlichen Blutungen, allerdings traten PLATO-definierte gesamt schwerwiegende, TIMI schwerwiegende, und TIMI schwerwiegend + leichte Blutungen häufiger unter Ticagrelor auf. Gleicher-

Tabelle 2 – Kaplan-Meier-Schätzung der Blutungsrate pro Behandlung

	Brilique (%/year) N = 9235	Clopidogrel (%/year) N = 9186	P
PLATO gesamt schwerwiegend	11,6	11,2	0,4336
PLATO schwerwiegend tödlich/lebensbedrohlich	5,8	5,8	0,6988
Nicht-CABG-bedingt PLATO schwerwiegend	4,5	3,8	0,0264
Nicht-eingriffsbedingt PLATO schwerwiegend	3,1	2,3	0,0058
PLATO gesamt schwerwiegend + leicht	16,1	14,6	0,0084
Nicht-eingriffsbedingt PLATO schwerwiegend + leicht	5,9	4,3	<0,0001
TIMI-definiert schwerwiegend	7,9	7,7	0,5669
TIMI-definiert schwerwiegend + leicht	11,4	10,9	0,3272

Definition der Blutungskategorien:

Schwerwiegende tödliche/lebensbedrohliche Blutung: Klinisch offensichtlich bei einer Verringerung des Hämoglobins um >50 g/l oder bei ≥4 transfundierten Erythrozytenkonzentraten; oder tödlich; oder intrakraniell; oder intraperikardial mit kardialer Tamponade; oder mit hypovolämischem Schock oder schwerer Hypotonie, die blutdrucksteigernde Arzneimittel oder eine Operation erforderten.

Schwerwiegende Andere: Klinisch offensichtlich bei einer Verringerung des Hämoglobins um 30–50 g/l oder Transfusion von 2–3 Erythrozytenkonzentraten; oder erheblicher Behinderung.

Leichte Blutung: Medizinische Intervention erforderlich, um die Blutung zu stoppen bzw. zu behandeln.

TIMI schwerwiegende Blutung: Klinisch offensichtlich bei einer Verringerung des Hämoglobins um >50 g/l oder intrakranielle Blutung.

TIMI leichte Blutung: Klinisch offensichtlich bei einer Verringerung des Hämoglobins um 30–50 g/l.

maßen traten, wenn alle durch einen Eingriff bedingten Blutungen herausgerechnet wurden, unter Ticagrelor mehr Blutungen auf als unter Clopidogrel (Tabelle 2). Ein Absetzen der Therapie aufgrund von nicht durch einen Eingriff bedingten Blutungen war unter Ticagrelor häufiger (2,9 %) als unter Clopidogrel (1,2 %; p < 0,001).

Intrakranielle Blutungen: Es gab unter Ticagrelor mehr intrakranielle, nicht durch einen Eingriff bedingte Blutungen (n = 27 Blutungen bei 26 Patienten, 0,3 %) als unter Clopidogrel (n = 14 Blutungen, 0,2 %), wobei 11 Blutungen unter Ticagrelor und 1 unter Clopidogrel tödlich waren. Es gab keinen Unterschied bei den tödlichen Blutungen insgesamt.

Dyspnoe

Dyspnoe, ein Gefühl der Atemlosigkeit, wird von mit Brilique behandelten Patienten berichtet. Dyspnoe-Nebenwirkungen (UAWs) (Dyspnoe, Dyspnoe in Ruhe, Belastungsdyspnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe und nächtliche Dyspnoe) wurden von 13,8 % der Patienten, die mit Ticagrelor behandelt wurden und von 7,8 % der Patienten, die mit Clopidogrel behandelt wurden, berichtet. Bei 2,2 % der Patienten, die Ticagrelor einnahmen und bei 0,6 %, die Clopidogrel einnahmen, wurde Dyspnoe von den Prüfern in einen kausalen Zusammenhang mit der Behandlung in der PLATO-Studie gebracht und wenige waren schwerwiegend (0,14 % Ticagrelor; 0,02 % Clopidogrel) (siehe Abschnitt 4.4). Die meisten der berichteten Dyspnoesympptome waren von leichter bis mittelschwerer Intensität und die meisten wurden als Einzelepisode kurz nach Beginn der Therapie beobachtet.

Im Vergleich zu Clopidogrel können Patienten, die an Asthma/COPD leiden und mit

Ticagrelor behandelt werden, ein erhöhtes Risiko haben, eine nicht schwerwiegende Dyspnoe (3,29 % Ticagrelor versus 0,53 % Clopidogrel) und eine schwerwiegende Dyspnoe (0,38 % Ticagrelor versus 0,00 % Clopidogrel) zu erleiden. Absolut gesehen war das Risiko höher als in der gesamten PLATO-Population. Ticagrelor sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Asthma und/oder COPD in der Vorgeschichte (siehe Abschnitt 4.4).

Ungefähr 30 % der Episoden gingen innerhalb von 7 Tagen zurück. In PLATO wurden Patienten aufgenommen, die bereits zu Studienbeginn an kongestiver Herzinsuffizienz, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder Asthma litten; diese und ältere Patienten gaben mit größerer Wahrscheinlichkeit Dyspnoe an. Bei der Behandlung mit Brilique setzten 0,9 % der Patienten die Studienmedikation aufgrund von Dyspnoe ab, verglichen mit 0,1 % der Patienten, die Clopidogrel einnahmen. Die höhere Inzidenz von Dyspnoe unter Brilique ist nicht mit einem neuen Auftreten oder der Verschlechterung einer bestehenden Herz- oder Lungenerkrankung verbunden (siehe Abschnitt 4.4). Brilique hat keinen Einfluss auf Lungenfunktionsstests.

Untersuchungen

Kreatininerhöhungen: In PLATO erhöhte sich das Serumkreatinin signifikant um >30 % bei 25,5 % der Patienten, die Ticagrelor erhielten verglichen mit 21,3 % der Patienten, die Clopidogrel erhielten und um >50 % bei 8,3 % der Patienten, die Ticagrelor erhielten, verglichen mit 6,7 % der Patienten, die Clopidogrel erhielten. Kreatininerhöhungen um >50 % traten deutlicher auf bei Patienten >75 Jahre (Ticagrelor 13,6 % versus Clopidogrel 8,8 %), bei Patienten mit schwerwiegenden Nierenfunk-

tionsstörungen zu Beginn der Studie (Ticagrelor 17,8 % versus Clopidogrel 12,5 %) und bei Patienten unter Begleittherapie mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern (Ticagrelor 11,2 % versus Clopidogrel 7,1 %). Innerhalb dieser Subgruppen waren nierenbezogene schwerwiegende Nebenwirkungen und Nebenwirkungen, die zu einer Unterbrechung der Studienmedikation führten, zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich. Die Gesamtheit der renalen Nebenwirkungen, über die berichtet wurde, umfasste 4,9 % für Ticagrelor versus 3,8 % für Clopidogrel, allerdings berichtete ein ähnlicher Prozentanteil an Patienten über Vorfälle, die von Prüfern in einen kausalen Zusammenhang mit der Behandlung betrachtet wurden; 54 (0,6 %) für Ticagrelor und 43 (0,5 %) für Clopidogrel.

Harnsäureerhöhungen: In PLATO erhöhte sich die Harnsäurekonzentration im Serum über den oberen Normwert bei 22 % der Patienten, die Ticagrelor erhielten, im Vergleich zu 13 % der Patienten, die Clopidogrel einnahmen. Die mittlere Harnsäurekonzentration im Serum erhöhte sich unter Ticagrelor um ca. 15 % im Vergleich zu ca. 7,5 % unter Clopidogrel und sank unter Ticagrelor nach Absetzen der Therapie auf ca. 7 %, wobei für Clopidogrel kein Absinken beobachtet wurde. Die berichteten Nebenwirkungen, die sich auf Hyperurikämie bezogen, umfassten 0,5 % für Ticagrelor versus 0,2 % für Clopidogrel. Von diesen Nebenwirkungen wurden 0,05 % für Ticagrelor versus 0,02 % für Clopidogrel von den Prüfern in einen kausalen Zusammenhang gebracht. Beobachtete Nebenwirkungen, die sich auf arthritische Gicht bezogen, umfassten 0,2 % für Ticagrelor versus 0,1 % für Clopidogrel; keine dieser Nebenwirkungen wurde von den Prüfern als kausal zusammenhängend bewertet.

4.9 Überdosierung

Ticagrelor wird in Einzeldosen bis zu 900 mg gut vertragen. In einer Studie mit ansteigenden Einzeldosen erwies sich eine gastrointestinale Toxizität als dosislimitierend. Andere klinisch bedeutsame Nebenwirkungen, die bei einer Überdosierung auftreten können, sind Dyspnoe und ventrikuläre Pausen (siehe Abschnitt 4.8).

Im Falle einer Überdosierung ist auf diese potenziellen Nebenwirkungen zu achten. Eine EKG-Überwachung sollte in Betracht gezogen werden.

Es gibt derzeit kein bekanntes Antidot, mit dem die Wirkungen von Brilique aufgehoben werden könnten, und es ist nicht davon auszugehen, dass Brilique dialysierbar ist (siehe Abschnitt 4.4). Die Behandlung einer Überdosierung sollte entsprechend der ortsüblichen medizinischen Praxis erfolgen. Die erwartete Wirkung einer übermäßigen Dosierung von Brilique ist die mit der Thrombozytenaggregationshemmung verbundene verlängerte Dauer des Blutungsrisikos. Wenn es zu einer Blutung kommt, sollten angemessene unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Thrombozytenaggregationshemmer exkl. Heparin, ATC-Code: B01AC24

Wirkmechanismus

Brilique enthält Ticagrelor, einen Vertreter der chemischen Gruppe der Cyclopentyl-triazolopyrimidine (CTP), welches ein selektiver Adenosindiphosphat(ADP)-Rezeptorantagonist ist, der auf den P2Y₁₂ ADP-Rezeptor wirkt und die ADP-vermittelte Thrombozytenaktivierung und -aggregation unterbindet. Ticagrelor ist oral wirksam und interagiert reversibel mit dem Thrombozyten P2Y₁₂ ADP-Rezeptor. Zur Unterbindung der Signaltransduktion interagiert Ticagrelor nicht mit der ADP-Bindungsstelle selbst sondern mit dem Thrombozyten P2Y₁₂ ADP-Rezeptor.

Pharmakodynamische Wirkungen

Wirkungseintritt

Bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit unter ASS zeigt Ticagrelor ein rasches Einsetzen der pharmakologischen Wirkung, was sich 0,5 Stunden nach einer Initialdosis von 180 mg in einer mittleren Hemmung der Thrombozytenaggregation (IPA = Inhibition of Platelet Aggregation) für Ticagrelor von ca. 41 % zeigte, mit einem maximalen IPA Effekt von 89 %, der bis zu 2–4 Stunden nach Dosierung erreicht wurde und zwischen 2–8 Stunden anhält. Bei 90 % der Patienten betrug 2 Stunden nach Dosierung das endgültige Ausmaß der IPA > 70 %.

Abklingen der Wirkung

Wenn eine CABG geplant ist, ist das Blutungsrisiko durch Ticagrelor verglichen mit Clopidogrel erhöht, wenn es weniger als 96 Stunden vor dem Eingriff abgesetzt wird.

Umstellungsdaten

Eine Umstellung von Clopidogrel auf Ticagrelor führt zu einer absoluten Erhöhung der IPA um 26,4 % und die Umstellung von Ticagrelor auf Clopidogrel führt zu einer absoluten Verringerung der IPA um 24,5 %. Die Patienten können von Clopidogrel auf Ticagrelor umgestellt werden, ohne dass es zu einer Unterbrechung der thrombozytenhemmenden Wirkung kommt (siehe Abschnitt 4.2).

Klinische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit

Die PLATO Studie untersuchte 18.624 Patienten, bei denen innerhalb von 24 Stunden Symptome einer instabilen Angina pectoris (IA), eines Myokardinfarktes ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI) oder eines Myokardinfarktes mit ST-Strecken-Hebung (STEMI) auftraten und die bereits medizinisch behandelt wurden, oder bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde (siehe Abschnitt 4.1).

Vor dem Hintergrund einer täglichen ASS-Einnahme zeigte Ticagrelor 90 mg bei 2-mal täglicher Einnahme eine Überlegenheit gegenüber Clopidogrel 75 mg täglich, im Hinblick auf die Prävention des kombinierten Endpunkts kardiovaskulärer(CV)-Tod, Myo-

kardinfarkt (MI), oder Schlaganfall, wobei die Differenz hauptsächlich auf CV-Tod und MI zurückzuführen war. Die Patienten erhielten eine 300-mg-Initialdosis von Clopidogrel (600 mg möglich im Falle von PCI) oder 180 mg Ticagrelor.

Das Ergebnis zeichnete sich früh ab (absolute Risikoreduktion [ARR] 1,0 % und relative Risikoreduktion [RRR] von 12 % nach 30 Tagen), und ergab aufgrund einer konstanten Wirkung der Therapie während des gesamten Zeitraums von 12 Monaten eine ARR von 1,9 % pro Jahr mit einer RRR von 16 %. Dies deutet darauf hin, dass es angebracht ist, die Patienten bis zu 12 Monate lang mit Ticagrelor zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2). Wenn 54 Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit Ticagrelor anstelle von Clopidogrel behandelt werden, so verhindert dies 1 atherothrombotisches Ereignis; die Behandlung von 91 Patienten verhindert 1 CV-Tod (siehe Abbildung 1 und Tabelle 3).

Die Wirkung der Behandlung mit Ticagrelor verglichen mit Clopidogrel zeigt sich durchgängig in vielen Subgruppen, wie z. B. Gewicht; Geschlecht; medizinische Vorgeschichte von Diabetes mellitus, transitorischer ischämischer Attacke oder nicht-hämorrhagischem Schlaganfall oder Revaskularisierung; Begleittherapien einschließlich Heparin, GP-IIb/IIIa-Hemmern und Protonenpumpenhemmern (siehe Abschnitt 4.5); abschließende Diagnose des Indexereignisses (STEMI, NSTEMI oder instabile Angina pectoris) und geplante Behandlungsmethode bei der Randomisierung (invasiv oder medikamentös).

Eine leicht signifikante Interaktion zwischen der Therapie und der Region wurde beobachtet. Die Hazard Ratio zum primären Endpunkt war in Nordamerika, was ungefähr 10 % der gesamten untersuchten Studienpopulation darstellt, für Clopidogrel günstiger, während weltweit in allen anderen Regionen Ticagrelor günstiger war (p-Wert für

die Interaktion = 0.045). Explorative Analysen deuten auf einen möglichen Zusammenhang mit der ASS-Dosis hin, da eine reduzierte Wirksamkeit bei Ticagrelor mit erhöhten ASS-Dosen beobachtet wurde. Dauerhafte, Brilique begleitende ASS-Tagesdosen sollten 75–150 mg betragen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Abbildung 1 zeigt die Schätzung des Risikos bis zum ersten Auftreten eines beliebigen Ereignisses aus dem kombinierten Wirksamkeitseindpunkt.

Brilique reduzierte das Auftreten des primären kombinierten Endpunkts im Vergleich zu Clopidogrel sowohl in der Gruppe mit instabiler Angina pectoris/NSTEMI als auch in der Gruppe mit STEMI (Tabelle 3 auf Seite 7).

Holter-Substudie

Um das Auftreten ventrikulärer Pausen und anderer arrhythmischer Episoden während PLATO zu untersuchen, führten die Prüfarzte ein Holter-Monitoring in einer Untergruppe von annähernd 3000 Patienten durch. Bei ca. 2000 dieser Patienten wurde ein EKG sowohl während der akuten Phase des ACS als auch nach einem Monat durchgeführt. Die primär interessierende Variable war das Auftreten ventrikulärer Pausen ≥ 3 Sekunden. In der akuten Phase hatten unter Ticagrelor mehr Patienten ventrikuläre Pausen (6,0 %) als unter Clopidogrel (3,5 %); nach einem Monat traf dies für 2,2 % bzw. 1,6 % zu (siehe Abschnitt 4.4). Der Anstieg von ventrikulären Pausen in der akuten Phase eines Koronarsyndroms (ACS) war ausgeprägter bei Ticagrelor-Patienten mit chronischem Herzinsuffizienz (CHF) in der Vorgeschichte (9,2 % versus 5,4 % bei Patienten ohne CHF in der Vorgeschichte; bei Clopidogrel-Patienten 4,0 % bei denen mit versus 3,6 % bei denen ohne CHF in der Vorgeschichte). Dieses Ungleichgewicht trat nicht nach einem Monat auf: 2,0 % versus 2,1 % für Ticagrelor-Patienten mit bzw. ohne CHF in der Vorge-

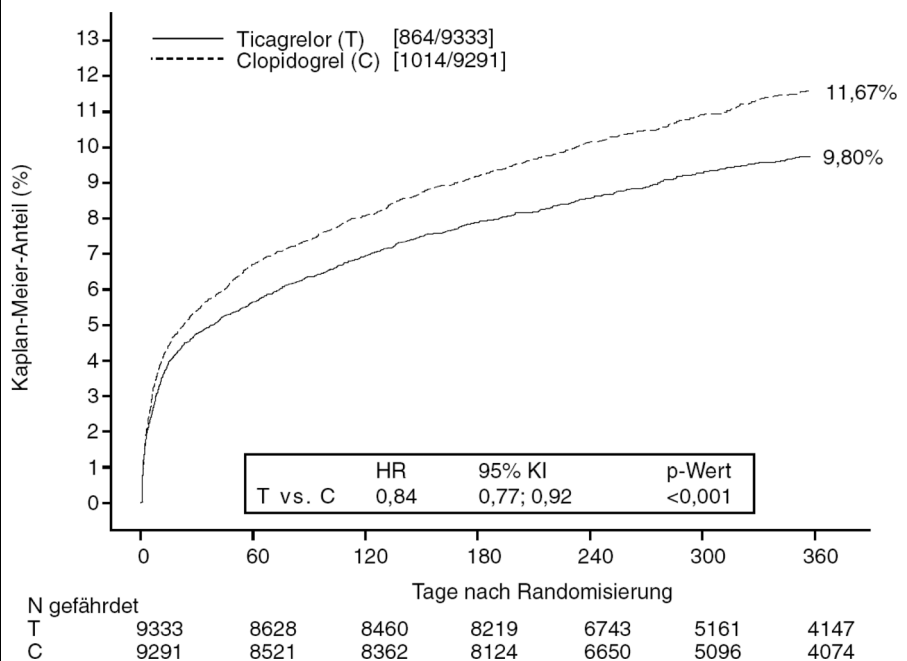


Abbildung 1 – Zeit bis zum ersten Auftreten von CV-Tod, MI und Schlaganfall (PLATO)

Tabelle 3 – Outcome-Ereignisse in PLATO

	Brilique (% Patienten mit Ereignis) N = 9333	Clopidogrel (% Patienten mit Ereignis) N = 9291	ARR ^a (%/J)	RRR ^a (%) (95 % KI)	P
CV-Tod, MI (außer stummer MI) oder Schlaganfall	9,3	10,9	1,9	16 (8; 23)	0,0003
Geplante invasive Therapie	8,5	10,0	1,7	16 (6; 25)	0,0025
Geplante medikamentöse Therapie	11,3	13,2	2,3	15 (0,3; 27)	0,0444 ^d
CV-Tod	3,8	4,8	1,1	21 (9; 31)	0,0013
MI (außer stummer MI) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5; 25)	0,0045
Schlaganfall	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52; 9)	0,2249
Mortalität jeglicher Ursache, MI (außer stummer MI), oder Schlaganfall	9,7	11,5	2,1	16 (8; 23)	0,0001
CV-Tod, MI gesamt, Schlaganfall, SRI, RI, TIA, oder andere ATE ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5; 19)	0,0006
Mortalität jeglicher Ursache	4,3	5,4	1,4	22 (11; 31)	0,0003 ^d
Gesicherte Stentthrombose	1,2	1,7	0,6	32 (8; 49)	0,0123 ^d

- ^a ARR = absolute Risikoreduktion; RRR = relative Risikoreduktion = (1-Hazard ratio) × 100%. Eine negative RRR bedeutet eine Zunahme des relativen Risikos.
- ^b stumme Myokardinfarkte ausgenommen.
- ^c SRI = schwerwiegende rezidivierende Ischämie; RI = rezidivierende Ischämie; TIA = Transitorische ischämische Attacke; ATE = arterielles thrombotisches Ereignis. MI gesamt schließt auch die stummen MI mit ein, wobei das Datum des Auftretens dem Datum entspricht, an dem der Infarkt entdeckt wurde.
- ^d nominaler Signifikanzwert; alle anderen sind formal statistisch signifikant durch ein vorher festgelegtes hierarchisches Testverfahren

schichte; und 3,8 % versus 1,4 % bei Clopidogrel. Bei dieser Patientengruppe waren mit diesem Ungleichgewicht keine negativen klinischen Folgen verbunden (einschließlich Implantation eines Schrittmachers).

PLATO genetische Substudie
Die CYP 2C19- und ABCB1-Genotypisierung von 10.285 Patienten in PLATO ergab Zusammenhänge zwischen Genotypgruppen und PLATO-Outcomes. Die Überlegenheit von Ticagrelor gegenüber Clopidogrel im Hinblick auf die Verringerung schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse wurde durch den CYP 2C19- oder ABCB1-Genotyp der Patienten nicht signifikant beeinflusst. Ähnlich wie in der PLATO-Studie insgesamt gab es im Hinblick auf PLATO gesamt schwerwiegende Blutungen, unabhängig vom CYP2C19- oder ABCB1-Genotyp, keine Unterschiede zwischen Ticagrelor und Clopidogrel. Nicht-CABG-bedingte PLATO schwerwiegende Blutungen traten bei Patienten mit einem oder mehreren „Loss of function“ Allelen für CYP2C19 unter Ticagrelor verglichen mit Clopidogrel häufiger auf, aber vergleichbar zu Clopidogrel-Patienten mit keinem „Loss of Function“ Allel.

Kombinierter Endpunkt aus Wirksamkeit und Sicherheit

Ein kombinierter Endpunkt aus Wirksamkeit und Sicherheit (CV-Tod, MI, Schlaganfall oder PLATO-definierte „gesamt schwerwiegende“ Blutung) zeigt, dass der Wirksamkeitsvorteil von Brilique im Vergleich zu Clopidogrel während der 12 Monate nach einem ACS nicht durch schwerwiegende Blutungsereignisse aufgehoben wird (ARR 1,4 %, RRR 8 %, HR 0,92; p = 0,0257).

Kinder und Jugendliche
Die Europäische Arzneimittelagentur hat Brilique von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Gruppierungen im zugelassenen An-

wendungsgebiet freigestellt (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ticagrelor zeigt eine lineare Pharmakokinetik und die Konzentration von Ticagrelor und dem aktiven Metaboliten (AR-C124910XX) ist bis 1260 mg annähernd proportional zur Dosis.

Absorption

Ticagrelor wird schnell absorbiert mit einer medianen t_{max} von ungefähr 1,5 Stunden. Die Bildung des zirkulierenden Hauptmetaboliten AR-C124910XX (ebenfalls wirksam) aus Ticagrelor erfolgt schnell mit einer medianen t_{max} von ungefähr 2,5 Stunden. Nach oraler Anwendung von Ticagrelor 90 mg im nüchternen Zustand, beträgt die C_{max} 529 ng/ml und die AUC 3451 ng·h/ml. Das Verhältnis Metabolit zu Muttersubstanz beträgt 0,28 für die C_{max} und 0,42 für die AUC.

Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Ticagrelor wurde auf 36 % bestimmt. Die Nahrungsaufnahme einer fettreichen Mahlzeit führte zu einer Zunahme der AUC von Ticagrelor um 21 % und zu einer Verringerung der C_{max} des aktiven Metaboliten um 22 %, hatte jedoch keine Auswirkungen auf die C_{max} von Ticagrelor oder die AUC des aktiven Metaboliten. Es wird angenommen, dass diese geringfügigen Veränderungen von minimaler klinischer Signifikanz sind. Daher kann Ticagrelor zusammen mit oder unabhängig von einer Mahlzeit angewendet werden.

Sowohl Ticagrelor als auch sein aktiver Metabolit sind P-gp-Substrate.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Ticagrelor im Steady-State beträgt 87,5 l. Ticagrelor und sein aktiver Metabolit werden beim Menschen in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden (> 99,7 %).

Biotransformation

CYP3A4 ist das Hauptenzym, das für die Metabolisierung von Ticagrelor und die Bildung des aktiven Metaboliten verantwortlich ist und deren Wechselwirkungen mit anderen CYP3A-Substraten, von der Aktivierung bis zur Inhibierung reichen.

Der Hauptmetabolit von Ticagrelor ist AR-C124910XX, der ebenfalls aktiv ist, was durch *in vitro* Bindung an den P2Y₁₂-ADP-Rezeptor nachgewiesen wurde. Die systemische Konzentration des aktiven Metaboliten beträgt ca. 30–40 % der für Ticagrelor erreichten.

Elimination

Der primäre Eliminationsweg von Ticagrelor ist die Ausscheidung über hepatische Metabolisierung. Wenn radiomarkiertes Ticagrelor angewendet wird, beträgt die mittlere Wiederfindungsrate ca. 84 % der Radioaktivität (57,8 % in dem Fäzes, 26,5 % im Urin). Die Wiederfindungsrate von Ticagrelor und seinem aktiven Metaboliten im Urin betrug jeweils weniger als 1 % der Dosis. Der primäre Ausscheidungsweg für den aktiven Metaboliten ist höchstwahrscheinlich die biliäre Sekretion. Die mittlere $t_{1/2}$ betrug ungefähr 7 Stunden für Ticagrelor und 8,5 Stunden für den aktiven Metaboliten.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Im Rahmen der populationspharmakokinetischen Analyse wurde bei älteren Patienten (≥ 75 Jahre) mit akutem Koronarsyndrom im Vergleich mit jüngeren Patienten eine höhere Konzentration von Ticagrelor (ungefähr 25 % sowohl bei der C_{max} als auch bei der AUC) und den aktiven Metaboliten beobachtet. Diese Unterschiede werden als nicht klinisch signifikant betrachtet (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Ticagrelor wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1).

Geschlecht

Bei Frauen wurde im Vergleich zu Männern eine höhere Konzentration von Ticagrelor und dem aktiven Metaboliten beobachtet. Die Unterschiede werden als nicht klinisch signifikant betrachtet.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Konzentration von Ticagrelor und seinem aktiven Metaboliten waren bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance < 30 ml/min) um ungefähr 20 % geringer als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die C_{max} und die AUC für Ticagrelor waren bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung um 12 % bzw. 23 % höher im Vergleich zu entsprechenden gesunden Probanden (siehe Abschnitt 4.2). Ticagrelor wurde bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht, und die Anwendung bei diesen Patienten ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Ethnische Zugehörigkeit

Patienten asiatischer Abstammung haben eine um 39 % höhere mittlere Bioverfügbarkeit im Vergleich zu kaukasischen Patienten. Bei Patienten, die sich selbst als Farbige bezeichneten, war die Bioverfügbarkeit von Ticagrelor im Vergleich zu kaukasischen Patienten um 18 % geringer. In klinischen Pharmakologiestudien war die Konzentration (C_{max} und AUC) von Ticagrelor bei japanischen Probanden ungefähr 40 % höher (20 % nach Anpassung an das Körpergewicht) als bei Kaukasiern.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Auf Grundlage der konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität nach Einfach- und Mehrfachgabe und zur Genotoxizität lassen die präklinischen Daten für Ticagrelor und seinen Hauptmetaboliten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Unter klinisch relevanter Konzentration wurden bei mehreren Tierspezies gastrointestinale Störungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei weiblichen Ratten zeigte hochdosiertes Ticagrelor eine erhöhte Inzidenz von Uterustumoren (Adenokarzinome) und eine erhöhte Inzidenz von Leberadenomen. Der Mechanismus für Uterustumoren ist wahrscheinlich ein hormonelles Ungleichgewicht, das bei Ratten zu Tumoren führen kann. Der Mechanismus für hepatische Adenome ist wahrscheinlich auf eine Enzyminduktion in der Leber zurückzuführen, die Nagetier-spezifisch ist. Daher wird es als unwahrscheinlich erachtet, dass diese karcinogenen Befunde für Menschen relevant sind.

Bei Ratten wurden bei für die Mutter toxischen Dosen geringfügige Entwicklungsanomalien beobachtet (Sicherheitsabstand von 5,1). Bei Kaninchen wurde eine leichte Verzögerung der hepatischen Reife und der Skelettentwicklung bei Föten beobachtet,

deren Muttertiere hohe Dosen erhalten hatten, ohne dass diese Dosen toxisch beim Muttertier waren (Sicherheitsabstand von 4,5).

Studien mit Ratten und Kaninchen haben Reproduktionstoxizität gezeigt, bei leicht reduzierter Zunahme des Körpergewichts der Mutter und reduzierter Lebensfähigkeit und verringertem Geburtsgewicht der Neugeborenen sowie verzögertem Wachstum. Ticagrelor führte bei weiblichen Ratten zu Zyklusunregelmäßigkeiten (meistens verlängerte Zyklen), hatte aber keine Auswirkungen auf die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten insgesamt. Mit radiomarkiertem Ticagrelor durchgeführte pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass die Muttersubstanz und ihre Metaboliten in die Muttermilch von Ratten ausgeschieden werden (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile****Kern**

Mannitol (Ph.Eur.) (E 421)
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E 470b)
Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz
Hyprolose (E 463)

Überzug

Talkum
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172)
Macrogol 400
Hypromellose (E 464)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

- durchsichtige PVC-PVDC/Al-Blistertpackung (mit Sonne-/Mond-Symbolen) mit 10 Tabletten; Packungen mit 60 Tabletten (6 Blistertpackungen) und 180 Tabletten (18 Blistertpackungen).
- durchsichtige PVC-PVDC/Al-Kalenderblistertpackung (mit Sonne-/Mond-Symbolen) mit 14 Tabletten; Packungen mit 14 Tabletten (1 Blistertpackung), 56 Tabletten (4 Blistertpackungen) und 168 Tabletten (12 Blistertpackungen).
- durchsichtige perforierte Blistertpackung zur Abgabe von Einzeldosen aus PVC-PVDC/Al mit 10 Tabletten; Packungen mit 100 \times 1 Tabletten (10 Blistertpackungen).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/655/001 (60 Tabletten)
EU/1/10/655/002 (180 Tabletten)
EU/1/10/655/003 (14 Tabletten)
EU/1/10/655/004 (56 Tabletten)
EU/1/10/655/005 (168 Tabletten)
EU/1/10/655/006 (100 \times 1 Tabletten)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

03. 12. 2010

10. STAND DER INFORMATION

April 2011

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

Packungen zu 56 Filmtabletten **N2** und 100 \times 1 Filmtabletten **N3**.
Klinikpackungen mit 100 \times 1 Filmtabletten.

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

AstraZeneca GmbH
22876 Wedel
Telefon: 0 41 03/70 80
Produktanfragen: 0800 22 88 660
Telefax: 0 41 03/708 32 93
E-Mail: azinfo@astrazeneca.com
www.astrazeneca.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin