

MONOGRAPHIE

PrBRILINTA®

comprimés de ticagrélor

à 90 mg

Inhibiteur de l'agrégation plaquettaire

AstraZeneca Canada Inc.
1004 Middlegate Road
Mississauga, Ontario
L4Y 1M4
www.astrazeneca.ca

Date de préparation : 26 mai 2011

Numéro de contrôle de la présentation : 132218

BRILINTA® est une marque déposée du groupe AstraZeneca.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|----|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ..... | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE | 3 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... | 4 |
| EFFETS INDÉSIRABLES..... | 8 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES..... | 13 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 17 |
| SURDOSAGE..... | 19 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 20 |
| CONSERVATION ET STABILITÉ..... | 25 |
| FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT..... | 25 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 26 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 26 |
| ESSAIS CLINIQUES..... | 27 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE..... | 33 |
| TOXICOLOGIE..... | 35 |
| RÉFÉRENCES | 38 |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS | 37 |

Pf BRILINTA®

comprimés de ticagrélor

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme pharmaceutique et teneur | Tous les ingrédients non médicinaux |
|------------------------------|---------------------------------------|---|
| Orale | Comprimé à 90 mg | Dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose, hypromellose, oxyde de fer jaune, phosphate bicalcique, polyéthylèneglycol 400, mannitol, stéarate de magnésium et talc. |

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

BRILINTA (ticagrélor), administré en concomitance avec de l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué pour la prévention secondaire des événements athérombotiques chez les patients atteints d'un syndrome coronarien aigu (SCA) (angine de poitrine instable [API], infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]), qui doivent recevoir un traitement médical, ou subir une intervention coronarienne percutanée (IPC) (avec ou sans endoprothèse vasculaire) et/ou un pontage aortocoronarien.

En raison de la relation observée dans l'étude PLATO entre la dose d'entretien d'AAS et l'efficacité relative de BRILINTA comparativement au clopidogrel, il est recommandé d'administrer BRILINTA avec une faible dose d'entretien d'AAS (75-150 mg par jour).

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de BRILINTA chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, BRILINTA n'est pas recommandé dans cette population.

CONTRE-INDICATIONS

BRILINTA (ticagrélor) est contre-indiqué chez :

- Les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation. Voir la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.
- Les patients qui présentent une hémorragie active telle qu'un ulcère gastro-duodéal ou une hémorragie intracrânienne (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).
- Les patients qui ont des antécédents d'hémorragie intracrânienne (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).
- Les patients qui ont une atteinte hépatique modérée à grave (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Les patients qui prennent également des inhibiteurs puissants du CYP 3A4 (p. ex. kétoconazole, clarithromycine, néfazodone, ritonavir et atazanavir), étant donné que ces médicaments peuvent mener à une augmentation considérable de l'exposition au ticagrélor (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Risque d'hémorragie : Comme c'est le cas avec les autres antiplaquettaires, chez les patients qui ont un risque accru connu d'hémorragie, il faut sopeser ces risques en regard des bienfaits de la prévention des événements thrombotiques lorsqu'on utilise BRILINTA (ticagrélor) (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Si son administration est indiquée sur le plan clinique, BRILINTA doit être utilisé avec prudence chez les groupes de patients suivants :

- Patients ayant une propension aux saignements (p. ex. en raison d'un traumatisme récent, d'une chirurgie récente, d'une hémorragie gastro-intestinale active ou récente ou d'une atteinte hépatique modérée). L'utilisation de BRILINTA est contre-indiquée chez les patients qui présentent une hémorragie active, des antécédents d'hémorragie intracrânienne ou une atteinte hépatique modérée ou grave (voir CONTRE-INDICATIONS).
- Patients devant prendre des anticoagulants oraux (p. ex. warfarine, voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES) et/ou des fibrinolytiques (dans les 24 heures précédant ou suivant l'administration de BRILINTA). Ces agents confèrent un risque d'hémorragie indépendant, étant donné que leur mode d'action

est distinct et complémentaire par rapport à celui de BRILINTA dans l'hémostase. L'association de BRILINTA et de l'une ou l'autre de ces classes de médicaments n'a pas été étudiée.

- **Traitement par la warfarine :** En raison d'une propension plus élevée aux saignements, la prudence est conseillée chez les patients qui prennent de la warfarine durant le traitement par BRILINTA. Une étude de l'interaction médicamenteuse portant précisément sur la warfarine n'a pas été effectuée (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- Patients qui reçoivent en concomitance des produits médicaux pouvant accroître le risque d'hémorragie, par exemple des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Il n'existe aucune donnée sur BRILINTA concernant le bienfait d'une transfusion de plaquettes sur le plan hémostatique; BRILINTA dans la circulation pourrait inhiber les plaquettes transfusées. Étant donné que l'administration concomitante de BRILINTA et de desmopressine n'a pas diminué le temps de saignement, il est peu probable que la desmopressine soit efficace pour la prise en charge des événements hémorragiques cliniques.

Le traitement antifibrinolytique (acide aminocaproïque ou acide tranexamique) et/ou le facteur VIIa recombinant peuvent augmenter l'hémostase. L'administration de BRILINTA peut être reprise une fois que l'on a établi la cause de l'hémorragie et que celle-ci a été maîtrisée.

Acide acétylsalicylique (AAS) à la dose d'entretien : En raison de la relation observée dans l'étude PLATO entre la dose d'entretien d'AAS et l'efficacité relative de BRILINTA comparativement au clopidogrel, l'administration concomitante de BRILINTA et d'une dose d'entretien élevée d'AAS (> 150 mg par jour) n'est pas recommandée (voir INDICATIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 : L'administration concomitante de BRILINTA et d'inhibiteurs puissants du CYP 3A4 (p. ex. kétoconazole, clarithromycine, néfazadone, ritonavir et atazanavir) est contre-indiquée, étant donné qu'elle peut mener à une augmentation considérable de l'exposition au ticagrélor (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Arrêt du traitement : Les patients qui doivent arrêter le traitement par BRILINTA sont à risque accru d'événements cardiaques. L'arrêt prématuré du traitement doit être évité. S'il est nécessaire d'interrompre temporairement la prise de BRILINTA en raison d'une manifestation indésirable, le traitement doit être repris aussitôt que possible lorsque les bienfaits l'emportent sur les risques de manifestation indésirable ou lorsque la manifestation indésirable a disparu (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Effets cardiovasculaires

Patients à risque de manifestations bradycardiques : En raison de l'observation de pauses ventriculaires pour la plupart asymptomatiques lors d'un essai clinique antérieur, l'étude de phase III (PLATO) a exclu les patients présentant un risque accru de manifestations bradycardiques (p. ex. patients présentant un syndrome de dysfonctionnement sinusal, un bloc auriculo-ventriculaire [AV] du 2^e ou du 3^e degré ou une syncope liée à une bradycardie et qui ne sont pas protégés par un stimulateur cardiaque). Par conséquent, en raison de l'expérience clinique limitée à ce sujet, BRILINTA doit être utilisé avec prudence chez ces patients (voir ESSAIS CLINIQUES).

De plus, la prudence est de mise lorsqu'on administre BRILINTA en concomitance avec des médicaments connus pour provoquer de la bradycardie. Toutefois, aucun signe d'interaction indésirable d'importance clinique n'a été observé dans l'étude PLATO durant l'administration en concomitance avec un ou plusieurs médicaments connus pour provoquer de la bradycardie : dans l'étude PLATO, 96 % des patients prenaient des bêta-bloquants, 33 % prenaient du diltiazem ou du vérapamil (inhibiteurs des canaux calciques) et 4 % prenaient de la digoxine.

Effets neurologiques

Effets sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines : Aucune étude n'a été effectuée concernant les effets de BRILINTA sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines. BRILINTA a une influence négligeable ou nulle sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines. Durant le traitement du syndrome coronarien aigu, des étourdissements et de la confusion ont été rapportés. Par conséquent, les patients qui éprouvent ces symptômes devraient user de prudence lorsqu'ils conduisent ou font fonctionner des machines (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Considérations périopératoires

Chirurgie : Si un patient doit subir une intervention chirurgicale, les cliniciens doivent prendre en considération le profil clinique du patient ainsi que les bienfaits et les risques d'un traitement antiplaquettaire prolongé quand vient le temps de déterminer à quel moment arrêter le traitement par BRILINTA.

Chez les patients de l'étude PLATO ayant subi un pontage aortocoronarien (PAC), BRILINTA a été associé à un taux d'hémorragies majeures comparable à celui observé avec le clopidogrel tous les jours ayant suivi l'arrêt du traitement sauf le jour 1, où BRILINTA a été associé à un taux plus élevé d'hémorragies majeures (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

En raison de la liaison réversible de BRILINTA, le retour de l'agrégation plaquettaire se produit plus rapidement avec BRILINTA qu'avec le clopidogrel.

Lors de l'étude OFFSET, le pourcentage moyen de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le ticagrélor, 72 heures après l'administration de la dose, était comparable au pourcentage moyen de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le clopidogrel 120 heures après l'administration de la dose. L'arrêt plus rapide de l'effet pourrait permettre de prédire une réduction du risque de complications hémorragiques (p. ex. dans le cas où il faut cesser temporairement le traitement antiplaquettaire en raison d'une chirurgie ou d'un

trauma (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacodynamique).

Pour minimiser le risque d'hémorragies, il faut cesser l'administration de BRILINTA 5 jours avant une chirurgie électorale lorsque l'effet antiplaquettaire n'est pas souhaité.

Effets respiratoires

Dyspnée : Dans l'étude PLATO, environ 13,8 % des patients randomisés pour recevoir BRILINTA, comparativement à 7,8 % de ceux qui avaient été affectés au clopidogrel, ont rapporté de la dyspnée, y compris de la dyspnée au repos, de la dyspnée à l'effort, de la dyspnée paroxystique nocturne et de la dyspnée nocturne. La dyspnée est généralement d'intensité légère à modérée et disparaît souvent avec la poursuite du traitement. Le mécanisme en cause n'a pas encore été élucidé.

Parmi les patients prenant BRILINTA qui ont rapporté de la dyspnée, 87 % n'en ont présenté qu'un seul épisode. Environ 30 % des épisodes de dyspnée se sont résolus en 7 jours.

Les données de l'étude PLATO n'indiquent pas que la fréquence plus élevée de dyspnée dans le groupe BRILINTA est attribuable à une apparition ou à une aggravation de la maladie cardiaque ou pulmonaire. Chez les patients ayant subi des tests de la fonction pulmonaire dans le cadre du programme clinique, aucune donnée ne révélait un effet défavorable de BRILINTA sur la fonction pulmonaire. Si un patient signale un nouvel épisode de dyspnée, un épisode prolongé ou l'aggravation d'une dyspnée, il faut procéder à un examen approfondi, et si le traitement par BRILINTA n'est pas toléré, on doit y mettre fin (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Cas particuliers

Femmes enceintes : L'innocuité de BRILINTA durant la grossesse n'a pas été établie, car aucune étude clinique n'a été réalisée chez les femmes enceintes, et les données cliniques sur l'exposition à BRILINTA durant la grossesse sont limitées. Les femmes capables de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception appropriées pour éviter les grossesses pendant qu'elles prennent ce médicament.

Les études chez les animaux n'ont mis en évidence aucun effet nocif direct en ce qui a trait à la grossesse, au développement embryonnaire ou fœtal, à la parturition ou au développement postnatal. Chez les animaux, le ticagrélor n'a eu aucun effet sur la fécondité des mâles ou des femelles (voir TOXICOLOGIE).

Comme les études sur la reproduction effectuées chez l'animal ne permettent pas toujours de prévoir la réponse humaine, BRILINTA ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Allaitement : On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel chez l'humain, car aucune étude clinique n'a été réalisée chez des femmes qui allaitent. Des études chez le rat ont

montré que le ticagrélor et ses métabolites actifs sont excrétés dans le lait (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique). Par conséquent, l'emploi de BRILINTA durant l'allaitement n'est pas recommandé.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Dans l'étude PLATO, 43,1 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus et 15 %, de 75 ans ou plus. Le risque relatif d'hémorragie était semblable dans les deux groupes de traitement et les deux groupes d'âge. Aucune différence générale dans l'innocuité ou l'efficacité n'a été observée entre les sujets âgés et les sujets plus jeunes.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de BRILINTA chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, BRILINTA n'est pas recommandé dans cette population.

Insuffisance hépatique : L'emploi de BRILINTA est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou grave (voir CONTRE-INDICATIONS).

Insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte rénale. Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les patients sous dialyse rénale. Le ticagrélor ne serait pas dialysable. Il faut prendre des précautions appropriées chez les patients qui ont besoin d'un traitement de substitution rénale. Les taux de créatinine peuvent augmenter pendant un traitement par BRILINTA. Le mécanisme en cause n'a pas été élucidé. La fonction rénale doit être surveillée dans le cadre de la prise en charge du patient (voir EFFETS INDÉSIRABLES et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Cas particuliers et états pathologiques).

Hausse du taux d'acide urique : Dans l'étude PLATO, les patients traités par BRILINTA présentaient un risque plus élevé d'hyperuricémie que ceux qui recevaient le clopidogrel. Il faut user de prudence lorsqu'on administre BRILINTA à des patients ayant des antécédents d'hyperuricémie ou d'arthrite goutteuse. Par mesure de précaution, l'emploi de BRILINTA est déconseillé chez les patients atteints de néphropathie urique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu

Dans l'étude PLATO, au total, 6762 patients présentant un syndrome coronarien aigu (API, NSTEMI et STEMI) ont été exposés à BRILINTA (dose d'attaque de 180 mg suivie d'une dose d'entretien de 90 mg deux fois par jour) pendant au moins 6 mois et jusqu'à 12 mois pour 3138 d'entre eux.

Les manifestations indésirables fréquemment rapportées chez les patients traités par BRILINTA (ticagrélor) ont été la dyspnée, les céphalées et l'épistaxis, et ces manifestations sont survenues à une fréquence plus élevée que dans le groupe sous clopidogrel (voir le Tableau 3).

Les manifestations indésirables graves ont été rapportées à des fréquences semblables chez les patients traités par BRILINTA (20,2 %) et le clopidogrel (20,3 %). Les manifestations

indésirables graves les plus fréquemment observées ont été l'insuffisance cardiaque (1,1 % vs 1,0 %), les douleurs thoraciques non cardiaques (0,9 % vs 0,9 %) et la dyspnée (0,7 % vs 0,4 %).

Le taux d'abandon du traitement par le médicament à l'étude en raison de manifestations indésirables a été de 7,4 % sous BRILINTA et de 5,4 % sous clopidogrel. La dyspnée a été la manifestation indésirable ayant mené le plus souvent à l'abandon du traitement dans le cas de BRILINTA (0,9 % sous BRILINTA et 0,1 % sous clopidogrel).

Effets indésirables signalés au cours d'essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux des effets indésirables observés ne reflètent pas les taux observés en pratique; ils ne doivent donc pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Événements hémorragiques :

Le critère principal d'évaluation de l'innocuité de l'étude PLATO était composé du «total des hémorragies majeures» et comprenait les «hémorragies majeures mortelles/mettant la vie en danger» et les «autres hémorragies majeures». Le Tableau 1 présente les taux d'événements hémorragiques sur 12 mois chez les patients de l'étude PLATO (événements définis selon les critères de l'étude PLATO).

Tableau 1 : Analyse de l'ensemble des événements hémorragiques définis selon les critères de l'étude PLATO

| | BRILINTA (%) N = 9235 | Clopidogrel (%) N = 9186 | Valeur p* |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|------------------|
| Critère principal d'évaluation de l'innocuité | | | |
| Total des hémorragies majeures | 11,6 | 11,2 | 0,4336 |
| Critères secondaires d'évaluation de l'innocuité | | | |
| Hémorragies majeures mortelles/mettant la vie en danger | 5,8 | 5,8 | 0,6988 |
| Total combiné des hémorragies majeures + mineures | 16,1 | 14,6 | 0,0084 |
| Hémorragies majeures non liées à une intervention | 3,1 | 2,3 | 0,0058 |
| Hémorragies majeures + mineures non liées à une intervention | 5,9 | 4,3 | < 0,0001 |
| Hémorragies majeures totales non liées à un PAC | 4,5 | 3,8 | 0,0264 |
| Hémorragies majeures mortelles/mettant la vie en danger non liées à un PAC | 2,1 | 1,9 | 0,2516 |

* Valeur p nominale non corrigée pour les tests multiples.

PAC = Pontage aortocoronarien

Hémorragie majeure mortelle/mettant la vie en danger : Cliniquement apparente avec réduction > 50 g/L de l'hémoglobine ou transfusion de ≥ 4 unités de globules rouges; ou mortelle; ou intracrânienne; ou intrapéricardique avec tamponnade cardiaque; ou avec choc hypovolémique/hypotension grave exigeant des vasopresseurs ou une chirurgie.

Autre hémorragie majeure : Cliniquement apparente avec réduction de 30-50 g/L de l'hémoglobine ou transfusion de 2-3 unités de globules rouges, ou significativement invalidante.

Hémorragie mineure : Nécessite une intervention médicale pour arrêter ou traiter l'hémorragie.

Il est survenu peu d'événements hémorragiques mortels au cours de l'étude, soit 20 (0,2 %) sous BRILINTA et 23 (0,3 %) sous clopidogrel. Lorsque les hémorragies mineures ont été prises en compte, le taux combiné d'hémorragies majeures et mineures selon les critères de l'étude PLATO était significativement plus élevé sous BRILINTA que sous clopidogrel.

Siège des hémorragies de la catégorie «total des hémorragies majeures + mineures»

(BRILINTA vs clopidogrel) : intracrânien = 0,3 % vs 0,2 %, péricardique = 0,1 % vs 0,1 %, rétropéritonéal = 0,03 % vs 0,03 %, intra-oculaire = 0,02 % vs 0,04 % et intra-articulaire = 0,02 % vs 0,01 %. Autres sièges courants par ordre de fréquence : gastro-intestinal = 1,8 % vs 1,5 %, épistaxis = 1,3 % vs 0,7 %, urinaire = 0,5 % vs 0,4 %, sous-cutané/cutané = 0,5 % vs 0,4 % et hémoptysie = 0,1 % vs 0,08 %.

Hémorragie mortelle non liée à une intervention : Aucune différence n'a été observée entre BRILINTA et le clopidogrel en ce qui a trait à l'ensemble des hémorragies mortelles non liées à une intervention. Il y a eu un plus grand nombre d'événements hémorragiques intracrâniens non liés à une intervention de la catégorie «hémorragies majeures mortelles/mettant la vie en danger» avec BRILINTA (n = 27, 0,3 %) que sous clopidogrel (n = 14, 0,2 %). Parmi les événements hémorragiques intracrâniens non liés à une intervention, 11 ont été mortels sous BRILINTA et 1 sous clopidogrel. Il y a eu autant d'hémorragies gastro-intestinales majeures mortelles/mettant la vie en danger sous BRILINTA et sous clopidogrel, le nombre d'événements mortels étant plus élevé sous clopidogrel (5) que sous BRILINTA (aucun).

Hémorragies dans les sous-groupes de patients : Les caractéristiques initiales, dont l'âge, le sexe, le poids, la race, la région géographique, les antécédents médicaux, les affections concomitantes et les traitements concomitants, ont été examinées pour évaluer une éventuelle hausse du risque d'hémorragie avec BRILINTA. Aucun groupe de risque en particulier n'a été mis en évidence pour l'une ou l'autre des sous-catégories d'hémorragies.

Le Tableau 2 présente les taux globaux d'événements hémorragiques définis selon les critères de TIMI.

Tableau 2 : Analyse de l'ensemble des événements hémorragiques définis selon les critères de l'étude TIMI

| | BRILINTA (%) N = 9235 | Clopidogrel (%) N = 9186 | Valeur p |
|---------------------------------|--|---|-----------------|
| Hémorragies majeures | 7,9 | 7,7 | 0,5669 |
| Hémorragies majeures + mineures | 11,4 | 10,9 | 0,3272 |

| | BRILINTA (%) N = 9235 | Clopidogrel (%) N = 9186 | Valeur p |
|--|--|---|-----------------|
| Hémorragies majeures non liées à un PAC | 2,8 | 2,2 | 0,0246 |
| Hémorragies majeures + mineures non liées à un PAC | 4,5 | 3,6 | 0,0093 |

Hémorragie majeure selon les critères de TIMI : Cliniquement apparente avec une réduction > 50 g/L de l'hémoglobine ou une hémorragie intracrânienne.

Hémorragie mineure selon les critères de TIMI : Cliniquement apparente avec une réduction de 30 à ≤ 50 g/L de l'hémoglobine.

Autres manifestations indésirables : La fréquence des manifestations indésirables (sans égard au lien de causalité) rapportées chez au moins 1 % des patients traités par BRILINTA et le clopidogrel dans l'étude PLATO est présentée au Tableau 3.

Tableau 3 : Résumé des manifestations indésirables (sans égard au lien de causalité) rapportées chez ≥ 1 % des patients des deux groupes (PLATO)

| Manifestation indésirable (Classe de système ou d'organe) | BRILINTA (%) N = 9235 | Clopidogrel (%) N = 9186 |
|--|--|---|
| Troubles hématologiques et du système lymphatique | | |
| Anémie | 1,9 | 1,7 |
| Troubles cardiaques | | |
| Fibrillation auriculaire | 4,2 | 4,6 |
| Bradycardie ^a | 2,9 | 2,9 |
| Insuffisance cardiaque | 2,3 | 2,6 |
| Tachycardie ventriculaire | 2,0 | 2,1 |
| Palpitations | 1,2 | 1,1 |
| Angine de poitrine | 1,2 | 1,1 |
| Bradycardie sinusale | 1,1 | 0,8 |
| Extrasystoles ventriculaires | 1,1 | 1,1 |
| Fibrillation ventriculaire | 0,8 | 1,0 |
| Troubles auditifs et du labyrinthe | | |
| Vertige ^b | 1,5 | 1,3 |
| Troubles gastro-intestinaux | | |
| Nausées ^b | 4,3 | 3,8 |
| Diarrhée ^b | 3,7 | 3,3 |
| Vomissements ^b | 2,5 | 2,3 |
| Constipation ^b | 2,2 | 2,6 |
| Dyspepsie ^b | 2,0 | 1,8 |
| Douleurs abdominales hautes | 1,9 | 2,0 |
| Douleurs abdominales ^b | 1,5 | 1,2 |
| Troubles généraux et anomalies au point d'administration | | |
| Douleur thoracique non cardiaque | 3,7 | 3,3 |
| Fatigue | 3,2 | 3,2 |
| Douleur thoracique | 3,1 | 3,5 |
| Pyrexie | 2,9 | 2,8 |
| Œdème périphérique | 2,3 | 2,5 |

| Manifestation indésirable (Classe de système ou d'organe) | BRILINTA (%) N = 9235 | Clopidogrel (%) N = 9186 |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|
| Asthénie | 2,0 | 2,1 |
| Hémorragies ou saignements | | |
| Épistaxis ^b | 6,0 | 3,4 |
| Contusion | 3,9 | 2,0 |
| Hématome | 2,2 | 1,3 |
| Hémorragie après une intervention ^b | 2,1 | 2,0 |
| Hématome au point de ponction du vaisseau | 1,7 | 1,1 |
| Ecchymose | 1,5 | 0,6 |
| Infections et infestations | | |
| Infection des voies urinaires | 2,0 | 1,8 |
| Hématurie | 1,9 | 1,6 |
| Rhinopharyngite | 1,8 | 1,6 |
| Pneumonie | 1,4 | 1,9 |
| Bronchite | 1,3 | 1,4 |
| Troubles métaboliques et nutritionnels | | |
| Diabète | 1,2 | 1,1 |
| Dyslipidémie | 1,0 | 1,0 |
| Hypercholestérolémie | 1,0 | 0,9 |
| Hypokaliémie | 1,6 | 1,5 |
| Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif | | |
| Dorsalgie | 3,6 | 3,3 |
| Douleur aux extrémités | 2,1 | 2,3 |
| Douleur thoracique musculo-squelettique | 1,5 | 1,4 |
| Douleurs musculo-squelettiques | 1,5 | 1,5 |
| Arthralgie | 1,5 | 1,4 |
| Myalgie | 1,4 | 1,6 |
| Troubles du système nerveux | | |
| Céphalées ^b | 6,5 | 5,8 |
| Étourdissements ^b | 4,5 | 3,9 |
| Syncope | 1,1 | 0,8 |
| Troubles psychiatriques | | |
| Anxiété | 2,2 | 1,9 |
| Insomnie | 1,7 | 2,0 |
| Dépression | 1,1 | 1,1 |
| Troubles rénaux et urinaires | | |
| Insuffisance rénale | 1,0 | 0,7 |
| Troubles respiratoires | | |
| Dyspnée ^{a,b} | 12,0 | 6,5 |
| Toux | 4,9 | 4,6 |
| Dyspnée à l'effort | 1,9 | 1,4 |
| Troubles de la peau et du tissu sous-cutané | | |
| Éruption cutanée ^b | 1,8 | 1,7 |
| Prurit ^b | 1,0 | 1,0 |
| Troubles vasculaires | | |
| Hypertension | 3,8 | 4,0 |
| Hypotension | 3,2 | 3,3 |

^a Comprend plusieurs termes recommandés par MedDRA.

^b Ces manifestations ont également été rapportées en tant qu'effets indésirables médicamenteux (ayant un lien possible ou probable avec BRILINTA).

Les autres effets indésirables médicamenteux cliniques qui ont été rapportés comme ayant un lien possible ou probable avec BRILINTA sont énumérés ci-dessous par appareil ou système :

Fréquents ($\geq 1\%$ à $< 10\%$)

- *Troubles de la peau et du tissu sous-cutané* : hémorragie sous-cutanée ou cutanée
- *Troubles gastro-intestinaux* : hémorragie gastro-intestinale
- *Troubles rénaux et urinaires* : hémorragie des voies urinaires

Peu fréquents ($\geq 0,1\%$ à $< 1\%$)

- *Troubles du système nerveux* : hémorragie intracrânienne (peut être mortelle ou mettre la vie en danger), confusion, paresthésie
- *Troubles gastro-intestinaux* : gastrite, hémorragie rétropéritonéale
- *Troubles oculaires* : hémorragie oculaire (intraoculaire, conjonctivale, rétinienne)
- *Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux* : hémoptysie

Rares ($\geq 0,01\%$ à $< 0,1\%$)

- *Troubles musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et de l'os* : hémarthrose

Anomalies des résultats hématologiques et biologiques

La concentration sérique d'acide urique a augmenté, dépassant la limite supérieure de la normale chez 22 % des patients recevant BRILINTA comparativement à 13 % des patients recevant le clopidogrel. Les augmentations moyennes du taux d'acide urique s'élevaient à environ 15 % par rapport à la valeur initiale dans le groupe traité par BRILINTA et à environ 7 % dans le groupe recevant le clopidogrel. Le taux sérique moyen d'acide urique a diminué après l'arrêt du traitement par BRILINTA pour revenir à environ 7 % au-dessus de la valeur initiale, mais aucune baisse n'a été observée dans le cas du clopidogrel. Le nombre de patients présentant des manifestations indésirables mettant possiblement en cause l'acide urique était semblable dans le groupe traité par BRILINTA (2,1 %) et celui recevant le clopidogrel (1,8 %).

La concentration sérique de créatinine s'est accrue de plus de 50 % chez 8,3 % des patients recevant BRILINTA comparativement à 6,7 % des patients recevant le clopidogrel. Généralement, les augmentations n'ont pas progressé, et ont souvent diminué avec la poursuite du traitement. Des signes de réversibilité à l'arrêt du traitement ont été observés même chez ceux qui présentaient les hausses les plus fortes pendant le traitement. Aucune différence n'a été observée entre les groupes de traitement de l'étude PLATO en ce qui a trait aux manifestations indésirables graves de nature rénale.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Les isoenzymes 3A4/5 du cytochrome P450 (CYP) sont les principales enzymes responsables du métabolisme de BRILINTA (ticagrélor) et de la formation du métabolite actif. Les données de pharmacologie clinique et *in vitro* montrent qu'il existe une interaction complexe entre le ticagrélor et les isoenzymes CYP 3A4/5. En fait, selon le substrat, il a été démontré que le ticagrélor et son métabolite actif inhibaient ou stimulaient faiblement les CYP 3A4/5 (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique). Par conséquent, l'administration concomitante de BRILINTA et de substrats des CYP 3A4/5 ayant une marge thérapeutique étroite n'est pas recommandée. Les enzymes 1A2, 2C19 et 2E1 du CYP ne contribuent pas de manière significative au métabolisme du ticagrélor *in vitro*. Le ticagrélor est également un substrat et un faible inhibiteur de la glycoprotéine P.

Interactions médicament-médicament

Effets d'autres médicaments sur BRILINTA

Kétoconazole (inhibiteurs puissants du CYP 3A4) : L'administration concomitante de kétoconazole et de ticagrélor a multiplié par 2,4 la concentration plasmatique maximale (C_{max}) du ticagrélor et par 7,3 son aire sous la courbe (ASC). La C_{max} et l'ASC du métabolite actif ont été réduites de 89 % et de 56 %, respectivement. Les autres inhibiteurs puissants du CYP 3A4 (clarithromycine, néfazadone, ritonavir et atazanavir), qui auraient probablement des effets similaires, sont contre-indiqués en concomitance avec BRILINTA (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Diltiazem (inhibiteurs modérés du CYP 3A4) : L'administration concomitante de diltiazem et de ticagrélor a augmenté de 69 % la C_{max} du ticagrélor et de 174 % son ASC, et elle a abaissé de 38 % la C_{max} de son métabolite actif, tandis que l'ASC de celui-ci est demeurée inchangée. Le ticagrélor n'a eu aucun effet sur les concentrations plasmatiques de diltiazem. Les autres inhibiteurs modérés du CYP 3A4 (p. ex. amprénavir, aprépitant, érythromycine, fluconazole et vérapamil) auraient probablement des effets similaires. Comme ces variations de l'exposition ne sont pas considérées comme cliniquement significatives, ces médicaments peuvent donc être administrés en concomitance avec BRILINTA.

Rifampicine et autres inducteurs du CYP 3A4 : L'administration concomitante de rifampicine et de ticagrélor a diminué de 73 % la C_{max} du ticagrélor et de 86 % son ASC. La C_{max} du métabolite actif est demeurée inchangée et l'ASC de celui-ci a diminué de 46 %. Les autres inducteurs du CYP 3A4 (p. ex. dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital) pourraient également diminuer l'exposition au ticagrélor et entraîner une réduction de l'efficacité de BRILINTA.

Autres : Les études de pharmacologie clinique sur les interactions montrent que l'administration concomitante de ticagrélor et d'héparine, d'énoxaparine et d'AAS n'a eu aucun effet sur la concentration plasmatique du ticagrélor ou de son métabolite actif. L'administration concomitante de ticagrélor et d'héparine n'a eu aucun effet sur l'héparine d'après la mesure du temps de céphaline activé et du temps de coagulation activé. L'administration concomitante de ticagrélor et d'énoxaparine n'a eu aucun effet sur l'énoxaparine d'après le dosage du facteur Xa.

Effets de BRILINTA sur d'autres médicaments

Simvastatine : L'administration concomitante de ticagrélor et de simvastatine a augmenté de 81 % la C_{max} de la simvastatine et de 56 % son ASC, et elle a augmenté de 64 % la C_{max} de la simvastatine acide et de 52 % son ASC, les valeurs étant de 2 à 3 fois plus élevées dans certains cas. Il convient de prendre en considération la signification clinique de l'ampleur et de la portée des variations quant à l'exposition chez les patients ayant besoin d'une dose de simvastatine supérieure à 40 mg. La simvastatine n'a pas eu d'effet sur les concentrations plasmatiques du ticagrélor. Il est possible que BRILINTA ait des effets similaires sur la lovastatine, mais on ne s'attend pas à ce que cet agent ait un effet d'importance clinique sur les autres statines.

Atorvastatine : L'administration concomitante d'atorvastatine et de ticagrélor a augmenté de 23 % la C_{max} de l'atorvastatine acide et de 36 % son ASC. Des augmentations similaires de l'ASC et de la C_{max} ont été observées pour tous les métabolites acides de l'atorvastatine. Ces augmentations ne sont pas considérées comme cliniquement significatives.

Tolbutamide : L'administration concomitante de ticagrélor et de tolbutamide n'a entraîné aucune variation de la concentration plasmatique de ces médicaments, ce qui montre que le ticagrélor n'est pas un inhibiteur du CYP 2C9 et qu'il est peu susceptible d'altérer la biotransformation d'autres médicaments métabolisés par le CYP 2C9.

Warfarine : Aucune étude portant sur l'interaction médicamenteuse avec la warfarine n'a été réalisée. Comme c'est le cas avec les autres traitements antiplaquettaires oraux, il existe un risque accru de saignement. Par conséquent, il faut procéder avec prudence lors de l'administration concomitante de warfarine et de BRILINTA (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Contraceptifs oraux : L'administration concomitante de ticagrélor et de lévonorgestrel et d'éthinylestradiol a augmenté l'exposition à l'éthinylestradiol d'environ 20 %, mais n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du lévonorgestrel. On ne s'attend à aucun effet d'importance clinique sur l'efficacité des contraceptifs oraux lorsque le lévonorgestrel et l'éthinylestradiol sont administrés en concomitance avec BRILINTA.

Digoxine (substrat de la glycoprotéine P) : L'administration concomitante de ticagrélor a augmenté de 75 % la C_{max} de la digoxine et de 28 % son ASC. Par conséquent, une surveillance appropriée de l'état clinique et/ou des résultats d'épreuves de laboratoire est recommandée lors de l'administration concomitante de BRILINTA et de médicaments dépendants de la glycoprotéine P ayant une marge thérapeutique étroite, tels que la digoxine.

Autres médicaments concomitants : Dans les études cliniques, BRILINTA a couramment été administré en concomitance avec de l'AAS, de l'héparine, de l'héparine de faible poids moléculaire, des inhibiteurs de la GpIIb/IIIa administrés par voie intraveineuse, des inhibiteurs de la pompe à protons, des statines, des bêta-bloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine au besoin,

pour traiter des affections concomitantes. Ces études n'ont révélé aucune indication d'interactions indésirables d'importance clinique.

Interactions médicament-aliments

Dans une étude effectuée chez des sujets sains, l'ingestion d'un repas riche en lipides n'a eu aucun effet sur la C_{max} du ticagrélor ou l'ASC de son métabolite actif, mais a entraîné une augmentation de 21 % de l'ASC du ticagrélor et une diminution de 22 % de la C_{max} de son métabolite actif. La portée clinique de ces variations est considérée comme minime.

BRILINTA a été administré sans égard à la prise de nourriture dans l'étude PLATO. Par conséquent, BRILINTA peut être administré avec ou sans aliments.

Interaction avec le jus de pamplemousse : Aucune étude portant sur l'interaction avec le jus de pamplemousse n'a été réalisée. D'après les données pharmacocinétiques sur le ticagrélor, on s'attend à ce que le jus de pamplemousse entraîne une augmentation négligeable sur le plan clinique de l'exposition au ticagrélor. Par conséquent, BRILINTA peut être pris avec du jus de pamplemousse.

Interactions médicament-plantes médicinales

On n'a pas étudié les interactions avec des produits à base de plantes médicinales.

Effets du médicament sur les tests de laboratoire

On n'a pas étudié les effets sur les tests de laboratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Généralités

Les données de l'étude PLATO semblent indiquer que l'efficacité de BRILINTA (ticagrélol) par rapport au clopidogrel est associée à la dose d'AAS administrée durant le traitement d'entretien. Ainsi, les patients recevant une faible dose d'entretien d'AAS tirent plus de bienfaits que ceux qui en reçoivent une dose élevée. Comme les données des patients recevant une dose d'entretien élevée d'AAS (> 300 mg par jour) ne fournissent pas de preuves concluantes de l'efficacité de BRILINTA comparativement au clopidogrel, une dose d'entretien élevée d'AAS (> 150 mg par jour) n'est pas recommandée pour la bithérapie antiplaquettaire d'entretien avec BRILINTA. Il n'y a pas de preuves concluantes concernant le mécanisme biologique sous-jacent. D'après une analyse des données cliniques disponibles, il est recommandé d'utiliser BRILINTA avec une faible dose d'entretien quotidienne d'AAS (75-150 mg) (voir ESSAIS CLINIQUES).

En outre, on ne dispose d'aucune donnée sur l'innocuité et l'efficacité de l'emploi de BRILINTA pendant plus d'un an (voir ESSAIS CLINIQUES).

Posologie recommandée et ajustement posologique

Le traitement par BRILINTA doit être instauré au moyen d'une dose d'attaque unique de 180 mg (c.-à-d. 2 comprimés à 90 mg) administrée par voie orale, suivie d'une dose d'entretien de 90 mg, deux fois par jour.

Les patients qui reçoivent BRILINTA doivent également prendre de l'AAS quotidiennement, à moins d'une contre-indication spécifique. Après une dose d'attaque initiale d'AAS, BRILINTA doit être utilisé avec une dose d'entretien quotidienne d'AAS de 75 à 150 mg.

BRILINTA peut être pris par voie orale, avec ou sans aliments. Dans une étude effectuée chez des sujets sains, l'ingestion d'un repas riche en lipides n'a eu aucun effet sur la C_{max} du ticagrélol ou l'ASC de son métabolite actif, mais a entraîné une augmentation de 21 % de l'ASC du ticagrélol et une diminution de 22 % de la C_{max} de son métabolite actif. La portée clinique de ces variations est considérée comme minime. BRILINTA a été administré sans égard à la prise de nourriture dans l'étude PLATO.

Passage du clopidogrel à BRILINTA : Les patients peuvent passer du clopidogrel à BRILINTA sans interruption de l'effet antiplaquettaire. Ce changement se traduit par une hausse absolue de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire (IAP) de 26,4 %. Inversement, le passage de BRILINTA au clopidogrel se traduit par une réduction absolue de l'IAP de 24,5 %. Les cliniciens qui souhaitent faire passer des patients du clopidogrel à BRILINTA doivent administrer la première dose de 90 mg de BRILINTA 24 heures après la dernière dose de clopidogrel (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamique).

Dose oubliée

Il faut éviter tout écart dans l'horaire de la prise du traitement. Un patient qui saute une dose de BRILINTA devrait prendre un comprimé de 90 mg (sa dose suivante) à l'heure prévue (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamique).

Considérations posologiques dans des cas particuliers

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (≥ 65 ans) (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Cas particuliers et états pathologiques).

Patients présentant une insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte rénale. Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les patients sous dialyse rénale. Le ticagrélor ne serait pas dialysable. Il faut prendre des précautions appropriées chez les patients qui ont besoin d'un traitement de substitution rénale (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Cas particuliers et états pathologiques).

Patients présentant une insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte hépatique légère. BRILINTA n'a pas été étudié chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou grave (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Cas particuliers et états pathologiques).

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose médicamenteuse présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Traitement

On ne connaît actuellement aucun antidote qui pourrait renverser les effets de BRILINTA (ticagrélor), et on ne s'attend pas à ce que le ticagrélor soit dialysable. Le traitement d'un surdosage doit suivre la pratique médicale standard locale. L'effet attendu d'une surdose de BRILINTA est la prolongation du risque d'hémorragie associé à l'inhibition plaquettaire. S'il se produit une hémorragie, les mesures de soutien appropriées doivent être prises (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Signes et symptômes

Le ticagrélor est bien toléré à des doses uniques pouvant aller jusqu'à 900 mg. La toxicité gastro-intestinale a limité la posologie dans une seule étude à doses croissantes. Les autres effets indésirables d'importance clinique pouvant survenir lors d'un surdosage comprennent la dyspnée et les pauses ventriculaires.

L'administration de doses orales uniques de ticagrélor à des souris n'a causé aucun effet observable à des doses allant jusqu'à 2000 mg/kg. L'administration de doses orales uniques de 500 et de 2000 mg/kg de ticagrélor à des rats a causé une réduction transitoire du poids corporel sans autre effet observable.

En cas de surdosage, il convient de rechercher ces effets indésirables possibles et d'envisager une surveillance par électrocardiogramme (ECG).

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

BRILINTA (ticagrélor) est un membre de la classe chimique des cyclopentyltriazolopyrimidines (CPTP), qui sont des antagonistes oraux sélectifs et actifs du récepteur P2Y₁₂ de l'adénosine diphosphate (ADP), auquel ils se lient de manière réversible. BRILINTA agit sur les récepteurs P2Y₁₂ des plaquettes et prévient l'activation et l'agrégation plaquettaires déclenchées par l'ADP en interagissant avec un site de liaison différent de celui de l'ADP (antagonisme non compétitif).

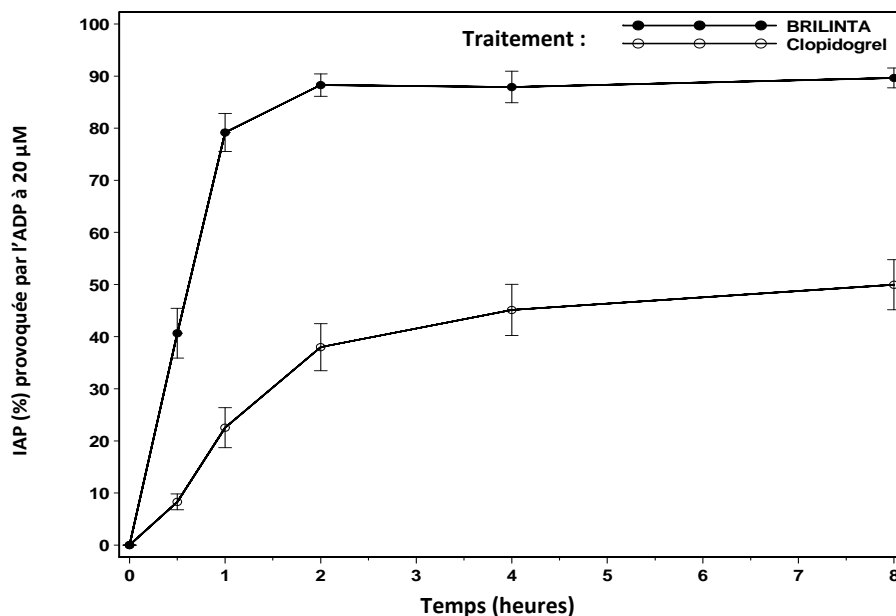
Pharmacodynamique

L'inhibition de l'agrégation plaquettaire (IAP) médiée par le ticagrélor augmente avec la hausse des concentrations plasmatiques du ticagrélor et de son métabolite actif (AR-C124910XX) jusqu'à l'atteinte d'une inhibition presque complète. L'IAP diminue graduellement à mesure que baissent les concentrations plasmatiques du ticagrélor et de son métabolite actif, étant donné que l'IAP due au ticagrélor est réversible. Le ticagrélor se liant de manière réversible au récepteur P2Y₁₂, on s'attend à ce que le rétablissement de la fonction plaquettaire soit dépendant des concentrations plasmatiques du ticagrélor et de son métabolite actif et non du remplacement des plaquettes irréversiblement inhibées, comme c'est le cas avec les antiplaquettaires de la classe des thiénoxydines.

L'IAP produite par le ticagrélor est généralement indépendante de facteurs tels que la race, la présence d'affections hépatiques ou rénales, ou l'administration concomitante d'AAS, d'héparine et d'énoxaparine.

Début d'action : Chez les patients atteints d'une coronaropathie stable et prenant de l'AAS, le ticagrélor affiche un début d'action (IAP) rapide (Figure 1). L'IAP moyenne induite par le ticagrélor 30 minutes après l'administration d'une dose d'attaque de 180 mg est d'environ 41 %, une valeur comparable à l'effet maximal du clopidogrel (600 mg), qui se situe à 50 % après 8 heures. L'IAP finale était supérieure à 70 % 2 heures après la dose chez 90 % des patients comparativement à 16 % des patients qui recevaient le clopidogrel. L'IAP maximale de BRILINTA, d'environ 88 %, est atteinte après environ 2 heures, et une IAP de 87 à 89 % se maintient pendant 2 à 8 heures.

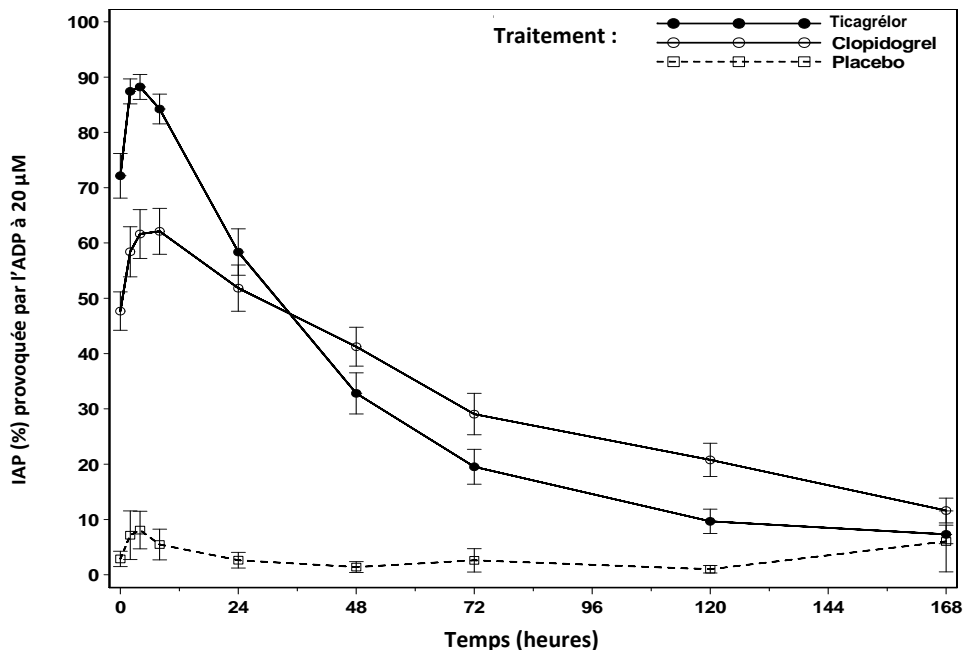
Figure 1 : IAP finale moyenne (\pm ET) après une dose orale unique de 180 mg de BRILINTA ou de 600 mg de clopidogrel chez des patients présentant une coronaropathie stable



Arrêt de l'action : Une fois que les concentrations de ticagrélol et de son métabolite actif ont diminué pour atteindre un niveau inférieur à celui qui est nécessaire à la saturation des récepteurs, l'IAP diminue graduellement à mesure que baissent les concentrations plasmatiques du ticagrélol. Étant donné que le ticagrélol se lie de manière réversible, le rétablissement de la fonction plaquettaire ne dépend pas du remplacement des plaquettes. L'arrêt de l'IAP se produit plus rapidement sous ticagrélol que sous clopidogrel comme le montre la pente de l'arrêt de l'action entre 4 et 72 heures après de la dernière dose (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations periopératoires).

Le degré final d'IAP durant l'intervalle posologique à la dose de 90 mg deux fois par jour est d'environ 20 à 30 % (différence absolue) plus élevé sous ticagrélol que sous clopidogrel (75 mg une fois par jour). Toutefois, 24 heures après la dernière dose d'entretien, l'IAP est semblable sous ticagrélol (58 %) et sous clopidogrel (52 %), ce qui indique que les patients qui sautent une dose de ticagrélol auraient un degré d'IAP comparable à celui des patients traités une fois par jour par le clopidogrel (Figure 2).

Figure 2 : IAP moyenne finale (\pm ET) après la dernière dose d'entretien de 90 mg, deux fois par jour, de BRILINTA ou de 75 mg, une fois par jour, de clopidogrel ou d'un placebo



Sujets répondant à BRILINTA : L'IAP induite par BRILINTA est moins variable avec la dose de 90 mg, deux fois par jour, que celle observée avec le clopidogrel. Les patients atteints d'une coronaropathie stable qui présentaient une faible IAP en réponse au clopidogrel (ne répondant pas au traitement) et recevaient une dose concomitante d'AAS, ont affiché une IAP moyenne plus marquée après l'administration de BRILINTA qu'après la prise de clopidogrel.

Données sur le changement de traitement : Le passage du clopidogrel à BRILINTA se traduit par une augmentation absolue de l'IAP de 26,4 % et le passage de BRILINTA au clopidogrel, par une diminution absolue de l'IAP de 24,5 %. Les patients peuvent passer du clopidogrel à BRILINTA sans interruption de l'effet antiplaquettaire (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Pharmacocinétique

Le ticagrélor affiche une pharmacocinétique linéaire. L'exposition au ticagrélor et à son métabolite actif est à peu près proportionnelle à la dose.

Les principaux paramètres pharmacocinétiques du ticagrélor sont présentés dans le tableau ci-dessous.

| | C_{\max} (ng/mL) | $t_{1/2}$ (h) | Clairance (L/h)* | Volume de distribution (L)* |
|--|-----------------------|------------------|---------------------|--------------------------------|
| Moyenne de doses orales uniques (90 mg) | 500 | 6,9 | 14,2 | 87,5 |

* Après une dose intraveineuse unique de 15 mg de ticagrélor.

Absorption : L'absorption du ticagrélor est rapide, le temps médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale (t_{\max}) étant d'environ 1,5 heure. La formation du principal métabolite circulant du ticagrélor, l'AR-C124910XX (aussi actif), est rapide, le t_{\max} médian étant d'environ 2,5 heures. La C_{\max} et l'ASC du ticagrélor et de son métabolite actif augmentent à peu près proportionnellement à la dose dans l'intervalle de doses étudié (de 30 à 1260 mg).

La biodisponibilité absolue moyenne du ticagrélor a été estimée à 36 % (intervalle de 25,4 à 64,0 %). Dans une étude effectuée chez des sujets sains, l'ingestion d'un repas riche en lipides n'a eu aucun effet sur la C_{\max} du ticagrélor ou l'ASC de son métabolite actif, mais a produit une augmentation de 21 % de l'ASC du ticagrélor et une diminution de 22 % de la C_{\max} de son métabolite actif. La portée clinique de ces variations est considérée comme minime. BRILINTA a été administré sans égard à la prise de nourriture dans l'étude PLATO. Par conséquent, BRILINTA peut être administré avec ou sans aliments.

Distribution : Le volume de distribution du ticagrélor à l'état d'équilibre est de 87,5 L. Le ticagrélor et son métabolite actif se lient fortement aux protéines plasmatiques humaines (> 99 %).

Métabolisme : Le principal métabolite du ticagrélor, l'AR-C124910XX, est également actif, comme l'a montré sa liaison *in vitro* au récepteur plaquettaire P2Y₁₂ de l'ADP. L'exposition générale au métabolite actif se chiffre à environ 30 à 40 % de celle du ticagrélor.

Le CYP 3A est la principale enzyme responsable du métabolisme du ticagrélor et de la formation du métabolite actif; leurs interactions avec les autres substrats du CYP 3A varient de l'activation à l'inhibition. Le ticagrélor et son métabolite actif sont de faibles inhibiteurs de la glycoprotéine P.

Élimination : La principale voie d'élimination du ticagrélor est le métabolisme hépatique. Après l'administration de ticagrélor radiomarqué, la récupération moyenne de la radioactivité est d'environ 84 % (57,8 % dans les fèces et 26,5 % dans l'urine). Les quantités de ticagrélor et de son métabolite actif récupérées dans l'urine étaient toutes deux inférieures à 1 % de la dose. La principale voie d'élimination du métabolite actif est le plus probablement la sécrétion biliaire. La demi-vie ($t_{1/2}$) moyenne du ticagrélor a été d'environ 6,9 heures (intervalle de 4,5 à 12,8 heures) et celle de son métabolite actif, de 8,6 heures (intervalle de 6,5 à 12,8 heures).

Cas particuliers et états pathologiques

Enfants (< 18 ans) : Le ticagrélor n'a pas été évalué chez les enfants.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Une exposition plus élevée au ticagrélor (environ 60 % pour la C_{\max} et l'ASC) et au métabolite actif (environ 50 % pour la C_{\max} et l'ASC) a été observée chez les sujets âgés (≥ 65 ans) comparativement aux sujets plus jeunes (18-45 ans). Ces différences ne sont pas considérées comme cliniquement significatives. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le patient âgé (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques dans des cas particuliers).

Sexe : Une exposition plus élevée au ticagrélor (environ 52 % et 37 % pour la C_{\max} et l'ASC, respectivement) et au métabolite actif (environ 50 % pour la C_{\max} et l'ASC) a été observée chez les femmes comparativement aux hommes. Ces différences ne sont pas considérées comme cliniquement significatives.

Poids corporel : Il a été établi que le poids corporel produisait une variation de moins de 20 % de la clairance moyenne de la population pour le ticagrélor et son métabolite actif au 10^e ou au 90^e percentile de la distribution du poids corporel comparativement à la clairance moyenne à la médiane. Cet effet modeste sur la clairance n'est pas considéré comme cliniquement significatif. Par conséquent, aucun ajustement de la dose de ticagrélor n'est nécessaire en fonction du poids corporel.

Groupe ethnique : Chez les patients d'origine asiatique, la biodisponibilité est de 39 % plus élevée que chez les patients de race blanche. Chez les patients qui s'identifient comme Noirs, la biodisponibilité du ticagrélor est de 18 % moins élevée que chez les patients de race blanche. Dans les études de pharmacologie clinique, l'exposition (C_{\max} et ASC) au ticagrélor chez les sujets japonais a été supérieure d'environ 40 % (20 % après ajustement en fonction du poids corporel) à celle des sujets de race blanche. Ces différences ne sont pas considérées comme cliniquement significatives.

Tabagisme : Le tabagisme a augmenté la clairance moyenne de la population d'environ 22 %. Cet effet sur la clairance n'est pas considéré comme cliniquement significatif.

Insuffisance rénale : L'exposition au ticagrélor et à son métabolite actif a été inférieure d'environ 20 % chez les patients ayant une atteinte rénale grave comparativement aux sujets ayant une fonction rénale normale. L'IPA du ticagrélor était semblable dans les deux groupes; toutefois, une plus grande variabilité de la réponse individuelle a été observée chez les patients présentant une atteinte rénale grave. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte rénale. Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les patients en dialyse rénale. Le ticagrélor ne serait pas dialysable. Il faut prendre des précautions appropriées chez les patients qui ont besoin d'un traitement de substitution rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques dans des cas particuliers).

Insuffisance hépatique : La C_{\max} et l'ASC du ticagrélor ont été supérieures de 12 % et de 23 %, respectivement, chez les patients ayant une atteinte hépatique légère comparativement à des sujets sains appariés. Toutefois, l'IAP du ticagrélor était semblable dans les deux groupes.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte hépatique légère. Le ticagrélor n'a pas été étudié chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou grave. Par conséquent, il est contre-indiqué dans cette population (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques dans des cas particuliers).

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver entre 2 et 30 °C.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes pharmaceutiques

BRILINTA (ticagrélor) est présenté en comprimés à 90 mg ronds, biconvexes, jaunes et pelliculés dont l'une des faces est unie et l'autre porte en creux l'inscription $\frac{90}{T}$.

Composition

Chaque comprimé contient 90 mg de ticagrélor. Chaque comprimé contient également les ingrédients non médicinaux suivants : dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose, hypromellose, mannitol, phosphate bicalcique, polyéthylène glycol 400, oxyde de fer jaune, stéarate de magnésium et talc.

Conditionnement

BRILINTA est offert en plaquettes alvéolées aide-mémoire de 60 comprimés (4 x 15 comprimés).

BRILINTA est offert en flacons de polyéthylène de haute densité renfermant 60 comprimés, destinés exclusivement aux établissements.

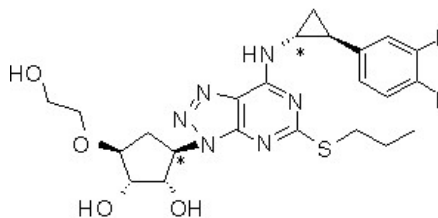
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

| | |
|--|--|
| Dénomination commune : | Ticagrélor |
| Nom chimique : | (1S,2S,3R,5S)-3-[7-[[[(1R,2S)-2-(3,4-difluorophényl)cyclopropyl]amino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidine-3-yl]-5-(2-hydroxyéthoxy)cyclopentane-1,2-diol |
| Formule et masse moléculaires : | C ₂₃ H ₂₈ F ₂ N ₆ O ₄ S (522,57) |

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le ticagrélor est une poudre cristalline dont la solubilité dans l'eau est d'environ 10 µg/mL à température ambiante. Le ticagrélor n'affiche aucune valeur de pKa à l'intérieur des paramètres physiologiques. La solubilité du ticagrélor ne varie pas en fonction du pH et est définie comme «faible» selon le Système de classification biopharmaceutique. Il y a 4 polymorphes non solvatés (appelés polymorphes I, II, III et IV) et un certain nombre de modifications cristallines solvatées du ticagrélor différenciables par diffraction de rayons X sur poudre.

Point de fusion : Environ 140 à 142 °C par calorimétrie différentielle à balayage.

Coefficient de distribution : Le ticagrélor affiche un log P (octanol/eau) > 4,0 selon la ligne directrice 107 de l'OCDE.

Rotation optique : Le pouvoir rotatoire spécifique du ticagrélor à 1 % p/v dans l'éthanol est d'environ -52 °.

ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité clinique de BRILINTA (ticagrélor) dans la prévention des événements thrombotiques chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu (SCA) a été évaluée dans un essai de phase III comportant 18 624 patients, appelé étude PLATO (PLATelet Inhibition and Patient Outcomes), qui a comparé BRILINTA au clopidogrel, tous deux administrés en association avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) et d'autres traitements standards.

Plan de l'étude

L'étude PLATO était une étude de phase III multicentrique, internationale, randomisée, à double insu et avec groupes parallèles, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de BRILINTA par rapport à celles du clopidogrel dans la prévention des événements vasculaires chez les patients présentant un SCA (angine de poitrine instable [API], infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]) (Tableau 4).

Les patients ont été randomisés pour recevoir BRILINTA (une dose d'attaque de 180 mg suivie d'une dose d'entretien de 90 mg deux fois par jour) ou du clopidogrel (75 mg une fois par jour avec une dose d'attaque initiale de 300 mg, si un traitement par une thiénoopyridine n'avait pas été administré antérieurement; une dose d'attaque supplémentaire de 300 mg était permise à la discrétion de l'investigateur).

L'étude était constituée de patients qui avaient consulté dans les 24 heures suivant le début du plus récent épisode de douleurs thoraciques ou de symptômes. Dans l'étude PLATO, l'instauration du traitement a lieu peu après l'apparition des symptômes, avant l'évaluation de l'anatomie coronarienne par angiographie. Les patients pouvaient avoir été pris en charge médicalement ou avoir subi une intervention coronarienne percutanée (ICP) ou un pontage aortocoronarien (PAC). Ils ont été traités pendant au moins 6 mois et jusqu'à 12 mois au maximum, et ont été suivis jusqu'à la fin de l'étude, même s'ils avaient cessé de prendre le médicament à l'étude. Les caractéristiques initiales, les antécédents médicaux, les modifications de l'ECG et le traitement médicamenteux étaient semblables dans les deux groupes.

Tableau 4 : Résumé des caractéristiques démographiques des sujets de l'étude PLATO chez les patients présentant un SCA avec ou sans sus-décalage du segment ST

| Plan de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée du traitement | N ^{bre} de sujets (n = nombre) | Âge moyen (tranche) | Sexe |
|---|--|---|--|--------------------------------|
| Étude internationale, randomisée, à double insu et avec groupes parallèles, comparant BRILINTA au clopidogrel | Posologie : BRILINTA (90 mg deux fois par jour) ou clopidogrel (75 mg une fois par jour), en association avec de l'AAS Voie d'administration : orale Durée : jusqu'à un an | N = 18 624 BRILINTA, n = 9333 Clopidogrel, n = 9291 | Moyenne = 62 ans (19-97 ans) < 65 ans = 57 % ≥ 65 ans = 43 % < 75 ans = 85 % ≥ 75 ans = 15 % | Hommes : 72 % Femmes : 28 % |

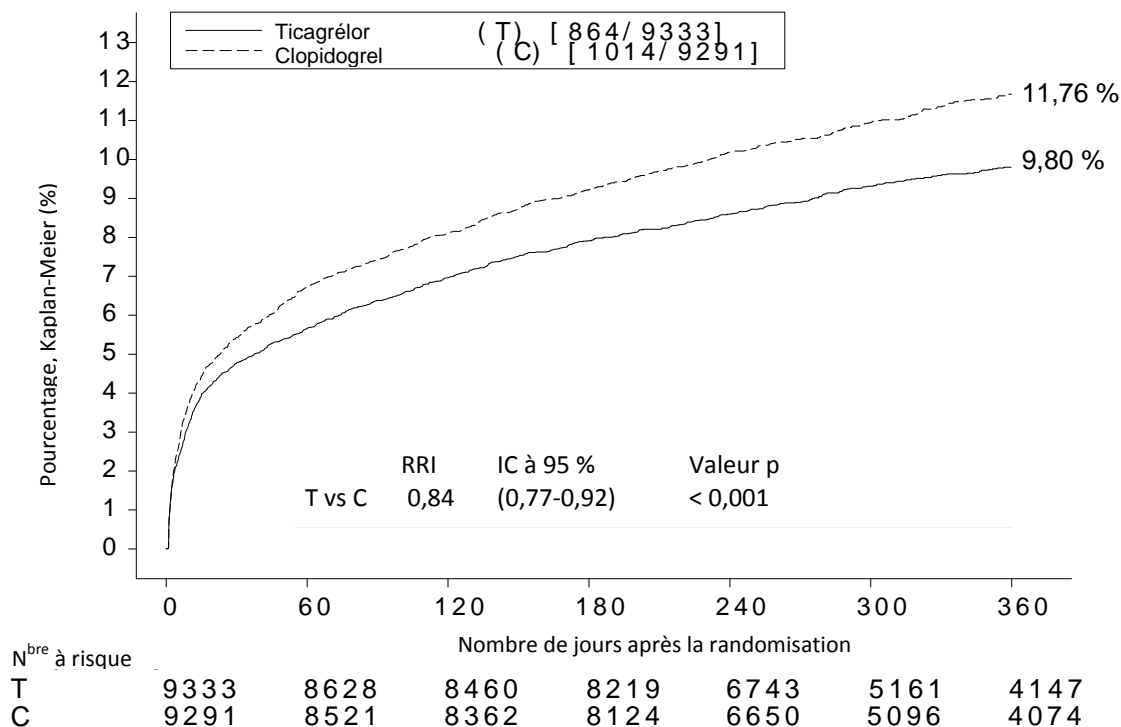
Résultats de l'étude

BRILINTA a été supérieur au clopidogrel dans la prévention des événements thrombotiques (réduction du risque relatif [RRR] de 16 %, réduction du risque absolu [RRA] de 1,9 %, nombre de patients à traiter [NPT] de 54) pour ce qui est du critère d'efficacité mixte (critère principal d'évaluation) composé du décès d'origine cardiovasculaire (CV), de l'infarctus du myocarde (IM) et de l'accident vasculaire cérébral (AVC) après 12 mois chez les patients présentant des événements liés au SCA (API, NSTEMI et STEMI) (rapport des risques instantanés [RRI] : 0,84; p = 0,0003) (Figure 3). La différence entre les traitements était attribuable aux décès d'origine CV et aux IM, aucune différence n'étant observée dans les AVC. BRILINTA a produit une RRR statistiquement significative de 21 % (RRA de 1,1 %) pour le décès d'origine CV et une RRR de 16 % (RRA de 1,1 %) pour l'IM, par rapport au clopidogrel (Tableau 5). Le traitement de 91 patients par BRILINTA plutôt que par le clopidogrel préviendra un décès d'origine CV.

BRILINTA a réduit la survenue des événements composant le critère principal mixte comparativement au clopidogrel chez les patients présentant de l'API ou un NSTEMI et chez ceux qui avaient subi un STEMI.

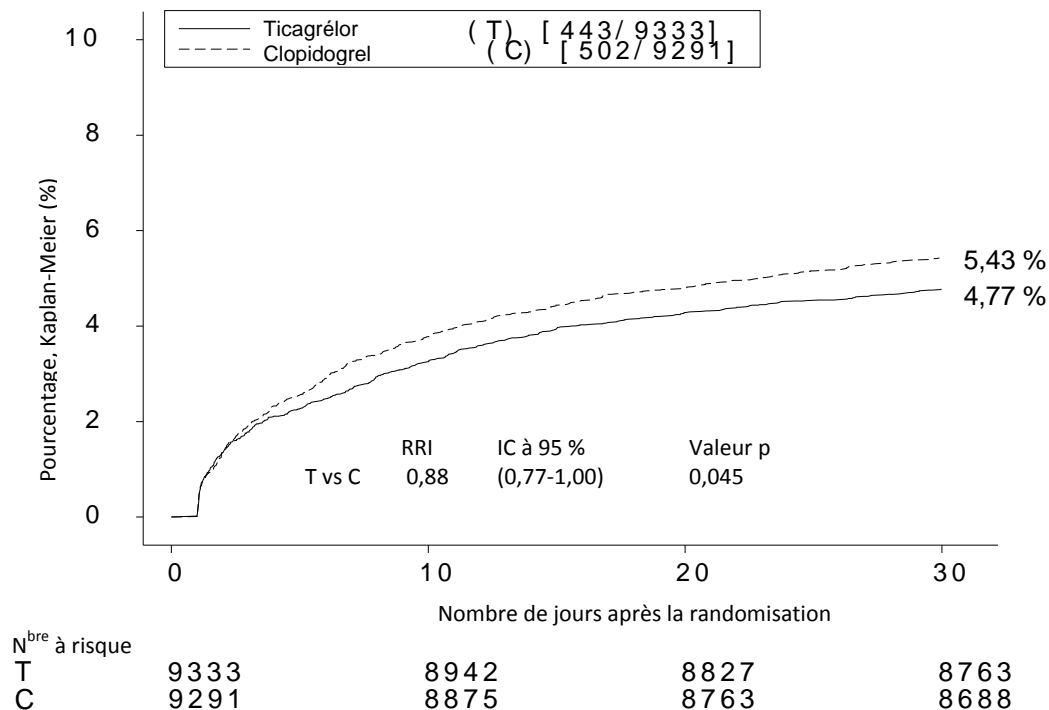
La courbe de Kaplan-Meier (Figure 3) montre le critère principal mixte composé du décès d'origine CV, de l'IM et de l'AVC dans les populations présentant de l'API/un NSTEMI et un STEMI. L'effet thérapeutique de BRILINTA était apparent au cours des 30 premiers jours, et l'ampleur des bienfaits a continué de s'accroître pendant les 12 mois de la période de suivi.

Figure 3 : Temps écoulé avant la survenue d'un premier événement (c.-à-d. décès d'origine CV, IM ou AVC) (étude PLATO)



Dans les 30 premiers jours de traitement (Figure 4), BRILINTA a procuré des bienfaits précoces statistiquement significatifs (RRA de 0,6 %, RRR de 12 %), et l'effet du traitement a été constant pendant toute la période de 12 mois, se traduisant par une RRA de 1,9 % par année et par une RRR de 16 %. Ensemble, ces résultats montrent que les bienfaits du traitement par BRILINTA continuent de croître durant une période de 1 à 12 mois et portent à croire qu'il est approprié de traiter les patients présentant un SCA pendant au moins 12 mois avec BRILINTA.

Figure 4 : Critère principal d'évaluation clinique selon la constance de l'effet du traitement avec le temps entre les jours 1 et 30



Le critère secondaire final (mortalité toutes causes) a été évalué. BRILINTA a produit une RRR de 22 % pour la mortalité toutes causes comparativement au clopidogrel, à un degré de signification nominal de $p = 0,0003$, ainsi qu'une RRA de 1,4 % (Tableau 5).

Tableau 5 : Patients ayant subi des événements correspondant aux critères d'évaluation durant l'étude PLATO

| | Patients ayant subi des événements | | RRR (%) | RRI (IC à 95 %) | Valeur P |
|---|------------------------------------|-----------------------------|---------|----------------------|----------|
| | BRILINTA (%) N = 9333 | Clopidogrel (%) N = 9291 | | | |
| Critère principal | | | | | |
| Critère mixte composé du décès d'origine CV/IM (sauf IM asymptomatique)/AVC | 9,3 | 10,9 | 16 | 0,84 (0,77, 0,92) | 0,0003 |
| Chaque composant du critère d'efficacité principal : | | | | | |
| Décès d'origine CV | 3,8 | 4,8 | 21 | 0,79 (0,69, 0,91) | 0,0013 |
| IM (sauf IM asymptomatique) | 5,4 | 6,4 | 16 | 0,84 (0,75, 0,95) | 0,0045 |
| AVC | 1,3 | 1,1 | -17 | 1,17 (0,91, 1,52) | 0,2249 |
| Critères secondaires | | | | | |
| Critère mixte composé du décès d'origine CV/IM (sauf IM asymptomatique)/AVC pour lesquels une prise en charge invasive était prévue | 8,5 | 10,0 | 16 | 0,84 (0,75, 0,94) | 0,0025 |
| Critère mixte composé de la mortalité toutes causes/IM (sauf IM asymptomatique)/AVC | 9,7 | 11,5 | 16 | 0,84 (0,77, 0,92) | 0,0001 |
| Critère mixte composé du décès d'origine CV/IM totaux/AVC/ICRG/ICR/AIT/ autre ÉTA | 13,8 | 15,7 | 12 | 0,88 (0,81, 0,95) | 0,0006 |
| Mortalité toutes causes | 4,3 | 5,4 | 22 | 0,78 (0,69, 0,89) | 0,0003* |

Note : Un événement peut être compté dans plus d'une ligne.

ÉTA : événement thrombotique artériel; RRI : rapport des risques instantanés; ICR : ischémie cardiaque récurrente; ICRG : ischémie cardiaque récurrente grave; AIT : accident ischémique transitoire.

* Valeur p nominale.

Analyses de sous-groupes : Dans l'étude PLATO, un grand nombre de comparaisons du critère d'efficacité principal dans des sous-groupes de sujets ont été réalisées afin d'évaluer la robustesse et la constance de l'ensemble des bienfaits. Les bienfaits du traitement par BRILINTA par rapport au clopidogrel semblent constants dans de multiples sous-groupes de patients, indépendamment de leurs caractéristiques démographiques, y compris du sexe, du poids, de la présence de diabète, de la démarche thérapeutique prévue (prise en charge pharmacologique ou invasive), des antécédents d'AIT ou d'AVC, des antécédents médicaux, des traitements concomitants et du diagnostic final de l'événement de référence (API, NSTEMI et STEMI).

On a observé un lien marginalement significatif entre le traitement et la région : le RRI associé au critère principal étant en faveur de BRILINTA dans le reste du monde, mais en faveur du clopidogrel en Amérique du Nord (une région qui représente approximativement 10 % de la population globale évaluée [valeur p de l'interaction = 0,045]). Le lien apparent entre le traitement et la région observé dans l'étude PLATO pourrait plausiblement être attribué au hasard, du moins en partie. D'autres analyses laissent entendre que l'efficacité de BRILINTA par rapport au clopidogrel est associée à la dose d'AAS administrée durant le traitement d'entretien. Les données montrent en effet que le ticagrélor est plus efficace que le clopidogrel en association avec de faibles doses d'AAS (75-150 mg par jour) durant le traitement d'entretien. L'efficacité relative du ticagrélor par rapport au clopidogrel est moins certaine en association avec des doses élevées d'AAS (> 300 mg par jour). En se basant sur la relation observée entre la dose d'entretien d'AAS et l'efficacité relative du ticagrélor comparativement au clopidogrel, il est recommandé d'utiliser BRILINTA en concomitance avec une faible dose quotidienne d'entretien d'AAS de 75-150 mg (voir INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les bienfaits associés à BRILINTA étaient également indépendants de l'utilisation d'autres traitements cardiovasculaires pendant de courtes ou de longues périodes, entre autres par l'héparine, l'héparine de faible poids moléculaire, les inhibiteurs de la GpIIb/IIIa administrés par voie intraveineuse, les hypolipidémiants, les bêta-bloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). L'utilisation d'anticoagulants oraux et d'antiplaquettaires autres que ceux à l'étude n'était pas autorisée durant l'étude PLATO (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Étude secondaire de surveillance Holter : Pour étudier la survenue de pauses ventriculaires et d'autres épisodes d'arythmie durant l'étude PLATO, les investigateurs ont soumis à une surveillance Holter un sous-groupe de près de 3000 patients dont environ 2000 ont été surveillés à la fois durant la phase aiguë de leur SCA et après un mois. La principale variable d'intérêt était la survenue de pauses ventriculaires de 3 secondes ou plus. Une plus grande proportion de patients sous BRILINTA ont subi des pauses ventriculaires (6,0 %) durant la phase aiguë comparativement aux patients sous clopidogrel (3,5 %); ces proportions étaient respectivement de 2,2 % et de 1,6 % après 1 mois. Un plus grand nombre de patients ont subi des pauses ventriculaires sous BRILINTA que sous clopidogrel. Toutefois, aucune

conséquence clinique néfaste n'a été associée à ce déséquilibre (y compris la pose d'un stimulateur cardiaque) dans cette population de patients.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamique

Mode d'action

Le principal mode d'action du ticagrélor est l'antagonisme des récepteurs P2Y₁₂ des plaquettes entraînant l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par l'adénosine diphosphate (ADP). En effet, on a montré que le ticagrélor et son métabolite actif, l'AR-C124910XX, déplacent de façon semblable un ligand radioactif spécifique du récepteur P2Y₁₂ des récepteurs P2Y₁₂ situés à la surface de plaquettes humaines lavées *in vitro*, les valeurs respectives de leur Ki étant de 2,0 nM et 2,5 nM. Le ticagrélor produit une inhibition proportionnelle à sa concentration de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP de plaquettes lavées en suspension provenant d'humains et de rats. Il inhibe également l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP dans du plasma humain riche en plaquettes ainsi que dans du sang complet de sujets humains et de marmousets. L'agrégation plaquettaire induite par l'ADP mesurée *ex vivo* ainsi que la thrombose artérielle dynamique dans une artère fémorale lésée ont également été réduites après l'administration de ticagrélor par voie intraveineuse à des chiens beagles anesthésiés. Le principal métabolite circulant du ticagrélor, l'AR-C124910XX O-déséthylé, présentait une activité pharmacologique comparable à celle de la molécule mère.

Le ticagrélor est donc un antagoniste sélectif et actif par voie orale du récepteur P2Y₁₂, auquel il se lie de manière réversible, qui prévient l'activation et l'agrégation plaquettaires induites par l'ADP. Cet agent est également un antagoniste non compétitif étant donné que son site de liaison sur le récepteur plaquettaire P2Y₁₂ est différent de celui de l'ADP.

Pharmacodynamique secondaire

Effets sur le système de l'adénosine

Des essais de liaison ont montré que le ticagrélor avait une faible affinité pour les récepteurs A₁, A_{2A} et A_{2B}, de l'adénosine mais une forte affinité pour le récepteur A₃. De plus, des essais fonctionnels ont permis de déterminer que le ticagrélor est un antagoniste des récepteurs A₁ (CI₅₀ : 36 µM), A_{2B} (CI₅₀ : 193 µM) et A₃ (CI₅₀ : 13,7 µM) et un agoniste du récepteur A_{2A} (CE₅₀ : 0,77 µM). On a également montré que le ticagrélor inhibait le transporteur de l'adénosine (CI₅₀ : 0,673 µM) et, par voie de conséquence, l'absorption de l'adénosine par les cellules humaines MCF7 (CI₅₀ : 61 nM) et les érythrocytes humains (CI₅₀ : 100 nM); enfin, à des concentrations supérieures à 10 µM, il inhibe faiblement l'adénosine-désaminase. On a montré que le métabolite actif du ticagrélor avait des effets semblables à ceux de la molécule mère, bien qu'il soit moins puissant. Ensemble, ces données portant à croire que le ticagrélor et son métabolite actif pourraient potentialiser les effets de l'adénosine endogène *in vivo*. En

outre, ces mécanismes pourraient faire partie de ceux qui provoquent une fréquence accrue de dyspnée chez les patients traités par le ticagrélor.

Effet sur l'absorption d'acide urique

On a montré que le ticagrélor, l'AR-C124910 (métabolite actif) et l'AR-C133913 (métabolite inactif) exerçaient un effet inhibiteur sur l'absorption d'acide urique par le transporteur OAT-3 (K_i : AZD6140 : 4,9 µM; AR-C124910 : 16,3 µM; AR-C133913 : 13,4 µM). Ces trois molécules ont également un faible effet inhibiteur sur l'absorption d'acide urique par le transporteur URAT1. Ces observations portent à croire que le ticagrélor et ses métabolites pourraient perturber le transport rénal de l'acide urique, ce qui concorde avec l'observation que les patients recevant BRILINTA sont à risque accru d'hyperuricémie.

Pharmacocinétique

On a constaté que le ticagrélor est largement distribué dans les tissus chez le rat, et les principaux organes en cause sont ceux associés au métabolisme et à l'élimination (foie, pancréas et rein) ainsi que les tissus glandulaires (surrénales et hypophyse), mais il ne semble y avoir aucune accumulation. Les voies de biotransformation du ticagrélor se sont révélées qualitativement semblables dans diverses espèces, et aucun métabolite propre aux humains n'a été détecté.

Selon le substrat utilisé, l'interaction entre le ticagrélor et les isoenzymes CYP 3A4/5 est complexe. *In vitro*, le ticagrélor inhibe faiblement la 6-β--hydroxylation de la testostérone, inhibe modérément la 4-hydroxylation du midazolam et stimule faiblement l'oxydation de la nifédipine et la 1-hydroxylation du midazolam.

Une étude réalisée chez des rates gravides a montré que les concentrations placentaires maximales de ticagrélor ont été atteintes 5 minutes après l'administration par voie intraveineuse, mais aucun transfert important au fœtus n'a été observé. De plus, chez des rates en lactation, la concentration maximale de ticagrélor et/ou de ses métabolites dans le lait a été observée 4 heures après l'administration de ticagrélor par voie orale. L'observation selon laquelle la concentration moyenne était plus élevée dans le lait que dans le plasma maternel à tous les points de vérification indique que le ticagrélor et ses métabolites sont facilement transférés dans le lait. L'analyse de jeunes animaux à la mamelle laisse entendre que ces molécules sont bien absorbées et largement distribuées chez les petits.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë du ticagrélor est considérée comme faible. Les résultats des études sur l'administration d'une dose unique chez des souris CD-1 et des rats Sprague-Dawley montrent que le ticagrélor est bien toléré lorsqu'il est donné par gavage oral à des doses allant jusqu'à 2000 mg/kg (la dose maximale étudiée). Cette dose représente environ 550 fois la dose quotidienne recommandée chez l'humain en mg/kg.

Toxicité chronique

Des études sur des doses répétées ont été réalisées chez des souris, des rats et des marmousets. Dans les études sur des doses répétées, il y avait des observations concordantes entre les espèces, principalement au niveau du tube digestif, mais elles ne concordaient pas en ce qui a trait au siège, à la gravité et au type d'observations. Des indications d'hémorragies subcliniques ont également été observées dans différentes espèces.

Chez les rongeurs, une augmentation du poids du foie a été observée à l'emploi de doses élevées. Chez les rats, cette hausse s'est accompagnée d'une hypertrophie centrolobulaire et de l'induction des enzymes hépatiques du cytochrome P450, mais cette hypertrophie était réversible à l'arrêt du traitement.

Dans les études sur des doses répétées chez les rongeurs, les plus fortes doses ont été associées à une augmentation du poids des surrénales réversible à l'arrêt du traitement.

Cancérogénèse

Aucune tumeur liée à l'utilisation du ticagrélol n'a été observée au cours d'une étude de 2 ans chez la souris à des doses administrées par voie orale allant jusqu'à 250 mg/kg/jour (> 18 fois l'exposition thérapeutique chez l'humain). Aucune augmentation du nombre de tumeurs n'a été observée chez des rats mâles soumis à des doses orales allant jusqu'à 120 mg/kg/jour (> 15 fois l'exposition thérapeutique chez l'humain). Une augmentation des adénocarcinomes utérins et des adénomes et des adénocarcinomes hépatocellulaires ainsi qu'une diminution des adénomes hypophysaires et des fibroadénomes mammaires ont été observées chez des rates exposées uniquement à de fortes doses (> 25 fois l'exposition thérapeutique chez l'humain). Aucun changement n'a été observé dans la fréquence de chacune des tumeurs à la dose de 60 mg/kg/jour (> 8 fois la dose thérapeutique chez l'humain). Lorsque les tumeurs du stroma et des cordons sexuels de l'ovaire ont été groupées, une augmentation modeste, mais statistiquement significative (méthode de Peto) a été observée chez les rates traitées à faible et à forte dose, mais non chez les femelles traitées à dose intermédiaire. Un effet lié au traitement sur l'ensemble des tumeurs du stroma et des cordons sexuels de l'ovaire est incertain en raison des faibles fréquences observées, mais ne peut être complètement exclu. Chez les femelles traitées par de faibles doses, l'exposition plasmatique était 1,5 fois plus importante que l'exposition thérapeutique chez l'humain. Il s'est avéré que les tumeurs utérines observées uniquement chez le rat résultaient d'un effet endocrinien non génotoxique du déséquilibre hormonal provoqué par l'inhibition de la sécrétion de prolactine chez les rats qui avaient reçu des doses élevées de ticagrélol. Ce mécanisme de formation des tumeurs utérines observé chez le rat n'est pas transposable chez l'humain. Les tumeurs bénignes du foie sont considérées comme probablement liées à la réponse pléiotropique qui comprend une hausse du poids hépatique, une hypertrophie hépatocellulaire et l'induction des enzymes microsomales.

Mutagenèse

Le ticagrélol et son métabolite actif, l'AR-C124910XX, n'ont montré aucun potentiel génotoxique dans les essais bactériens, l'essai *in vitro* sur la lignée cellulaire de lymphome de

souris L5178Y TK^{+/−} 3.7.2C et l'épreuve du micronoyau *in vivo* sur de la moelle osseuse de rat. Le métabolite actif, l'AR-C124910XX, n'a présenté aucune génotoxicité dans les mêmes essais *in vitro*.

Reproduction et développement

Le ticagrélol s'est révélé sans effet sur la fécondité de rats femelles à des doses orales allant jusqu'à 200 mg/kg/jour (environ 20 fois l'exposition thérapeutique chez l'humain) et sans effet sur la fécondité de rats mâles à des doses allant jusqu'à 180 mg/kg/jour (15,7 fois l'exposition thérapeutique chez l'humain).

L'administration de ticagrélol durant l'organogenèse n'a eu aucun effet sur le développement fœtal à des doses orales allant jusqu'à 100 mg/kg/jour chez le rat (5,1 fois l'exposition thérapeutique chez l'humain) et jusqu'à 42 mg/kg/jour chez le lapin (équivalent à l'exposition thérapeutique chez l'humain). Des effets considérés comme des variations ou des retards du développement ont été observés chez des fœtus de rates qui avaient reçu 300 mg/kg (baisse du poids corporel, 27 arcs vertébraux prépelviens, 14^{es} côtes supplémentaires et ossification incomplète de divers éléments squelettiques), et ces effets pourraient avoir résulté d'une toxicité maternelle; des retards du développement fœtal ont également été constatés chez des lapins qui avaient reçu 63 mg/kg (fréquence accrue de contenu limpide de la vésicule biliaire, ossification incomplète de l'os hyoïde et du pubis, ossification incomplète d'un ou de plusieurs éléments squelettiques), dose à laquelle il n'y avait pas de toxicité maternelle manifeste.

Le ticagrélol n'a eu aucun effet sur la parturition ou le développement postnatal chez le rat à des doses allant jusqu'à 60 mg/kg/jour (4,6 fois l'exposition thérapeutique chez l'humain). Cependant, à la dose de 180 mg/kg, on a noté de la toxicité chez les mères (gain de poids corporel moindre et baisse de la consommation de nourriture) et durant le développement des petits (réduction de la viabilité postnatale, réduction du poids à la naissance, retard de croissance et retard du développement physique).

RÉFÉRENCES

1. Butler K, Teng R. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of multiple ascending doses of ticagrelor in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70: 65-77.
2. Cannon CP, Husted S, Harrington RA, Scirica BM, Emanuelsson H, Peters G, *et al.* Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(19): 1844-51.
3. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, *et al.* A Randomised Double-Blind Study to Assess the Onset and Offset of the Antiplatelet Effects of Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Stable Coronary Artery Disease. The ONSET/OFFSET Study. *Circulation* 2009;120 (18 supplement); S1143.
4. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, *et al.* A Randomised Double-Blind Assessment of the ONSET and OFFSET of the Antiplatelet Effects of Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Stable Coronary Artery Disease: the ONSET/OFFSET Study. *Circulation* 2009; 120: 2577-85.
5. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y₁₂ antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel. *Eur Heart J* 2006; 27: 1038-47.
6. James S, Akerblom A, Cannon CP, Emanuelsson H, Husted S, Katus H, *et al.* Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, baseline characteristics of the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J* 2009; 157: 599-605.
7. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held, C, *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361: 1045-57.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOUMATEURS

Pr **BRILINTA**[®]
comprimés de ticagrélor

La présente notice constitue la troisième et dernière partie d'une monographie publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de BRILINTA[®] et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs/soignants. Elle n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de BRILINTA. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament

On vous a prescrit BRILINTA parce que vous avez subi une crise cardiaque ou que vous êtes atteint d'angine de poitrine (douleur thoracique). BRILINTA pris avec une faible dose d'acide acétylsalicylique (aspirine) réduit le risque de :

- subir un accident vasculaire cérébral (AVC);
- subir une autre crise cardiaque;
- mourir d'une maladie cardiovasculaire.

Effets de ce médicament

BRILINTA contient un médicament appelé ticagrélor, lequel appartient à un groupe de médicaments nommés antiplaquettaires.

Les plaquettes sont de petits fragments qui circulent dans votre sang et aident à arrêter les saignements. Lorsqu'un vaisseau sanguin est endommagé, les plaquettes s'agglutinent pour former un caillot sanguin, ce qui arrête le saignement. Cependant, les caillots peuvent aussi se former à l'intérieur d'un vaisseau sanguin endommagé, ce qui peut être très dangereux car :

- le caillot peut complètement bloquer l'apport sanguin, entraînant une crise cardiaque ou un AVC;
- le caillot peut partiellement bloquer les vaisseaux sanguins qui mènent au cœur, ce qui peut causer de la douleur thoracique intermittente (angine de poitrine).

BRILINTA aide à empêcher les plaquettes de s'agglutiner, réduisant ainsi le risque qu'un caillot pouvant bloquer un vaisseau sanguin ne se forme.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

- Si vous êtes allergique (hypersensible) au ticagrélor ou à l'un des ingrédients de BRILINTA (voir Ingrédients non médicinaux).

- Si vous avez des problèmes de saignement, notamment une hémorragie au niveau de l'estomac ou de l'intestin en raison d'un ulcère.
- Si vous souffrez d'une maladie de foie modérée à grave.
- Si vous avez subi un AVC causé par une hémorragie au cerveau.
- Si vous prenez des médicaments connus pour être de puissants inhibiteurs du CYP 3A4, tels que le kétoconazole, la clarithromycine, la néfazodone, le ritonavir et l'atazanavir.

Ingrédient médicinal

Ticagrélor

Ingrédients non médicinaux

Dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose, hypromellose, mannitol, oxyde de fer jaune, phosphate bicalcique, polyéthylène glycol 400, stéarate de magnésium et talc.

Formes pharmaceutiques

Comprimés pelliculés à 90 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de prendre BRILINTA, consultez votre médecin, votre pharmacien ou votre dentiste si :

- Vous prenez ou prévoyez prendre d'autres médicaments, sur ordonnance ou en vente libre, car certains médicaments peuvent sérieusement modifier l'action d'autres médicaments (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- Vous présentez un risque accru de saignement en raison :
 - d'une blessure grave récente;
 - d'une chirurgie récente (y compris une chirurgie dentaire);
 - d'une hémorragie récente au niveau de l'estomac ou de l'intestin (comme un ulcère à l'estomac ou des polypes au côlon).
- Vous prévoyez subir une chirurgie (y compris une chirurgie dentaire) durant votre traitement par BRILINTA. Votre médecin pourrait vous demander d'arrêter brièvement de prendre BRILINTA afin de réduire le risque de saignement.
- Vous prenez des médicaments pour réduire la fréquence cardiaque ou souffrez d'un trouble qui vous expose à avoir des épisodes de faible fréquence cardiaque.
- Vous avez des antécédents d'arthrite goutteuse ou d'augmentation de la concentration plasmatique d'acide urique.
- Vous êtes âgé de moins de 18 ans.
- Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
- Vous allaitez.

Pendant votre traitement par BRILINTA, il est important que vous vous absteniez de prendre d'autres médicaments que ceux prescrits par votre médecin. Si vous voyez un autre médecin ou un dentiste, vous devez lui dire que vous prenez BRILINTA.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Mentionnez à votre médecin ou à votre pharmacien tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sur ordonnance ou en vente libre, les vitamines et les suppléments à base d'herbes médicinales. BRILINTA peut modifier l'action de certains médicaments et certains médicaments peuvent avoir un effet sur BRILINTA.

Dites à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- «Anticoagulants par voie orale» souvent appelés médicaments qui éclaircissent le sang, dont la warfarine;
- «Fibrinolytiques», utilisés pour dissoudre les caillots sanguins, dont la streptokinase et l'alteplase;
- D'autres médicaments qui préviennent ou traitent les caillots sanguins;
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS);
- Kétoconazole, clarithromycine, néfazodone, ritonavir et atazanavir;
- Acide acétylsalicylique (aspirine) à dose élevée (plus de 150 mg par jour);
- Digoxine;
- Rifampicine, dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital.

Gardez une liste des médicaments que vous prenez et montrez-la à votre médecin ou à votre pharmacien lorsque vous obtenez un nouveau médicament.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Votre médecin vous indiquera pendant combien de temps vous devrez prendre BRILINTA. N'arrêtez pas de prendre BRILINTA sans avoir d'abord consulté votre médecin.

Dose habituelle

Adultes : La dose habituelle est de un comprimé deux fois par jour, avec ou sans aliments. Avalez le comprimé BRILINTA entier avec de l'eau. Prenez un comprimé le matin et un autre le soir, à peu près à la même heure chaque jour.

Votre médecin vous demandera aussi de prendre de l'aspirine (acide acétylsalicylique) à faible dose (entre 75 mg et 150 mg) une fois par jour.

Lorsque vous êtes arrivé à l'hôpital, vous avez reçu 180 mg (deux comprimés à 90 mg) de BRILINTA. Cette dose diffère de la **dose habituelle** que l'on vous a prescrite. Suivez toujours attentivement les directives de votre médecin.

BRILINTA n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans.

Comment utiliser la plaquette alvéolée (4 x 15 comprimés) :

BRILINTA est présenté dans une plaquette alvéolée avec le moment de la journée imprimé au dos de chaque alvéole pour vous aider à faire le suivi de vos doses.

Chaque plaquette contient 15 comprimés, dont 14 identifiés au moment de la journée (AM ou PM) et un marqué «Commencez ici AM/PM». Les 15 comprimés sont absolument identiques. Suivez les directives posologiques ci-dessous :

Première dose de chaque plaquette alvéolée :

- Commencez par le comprimé marqué «**Commencez ici AM/PM**».

Deuxième dose (un comprimé) de la plaquette alvéolée :

- Prenez le deuxième comprimé (environ 12 heures plus tard) au moment de la journée (AM ou PM) correspondant.

Prochaines doses de la plaquette alvéolée :

- Continuez de prendre un comprimé le matin (AM) et le soir (PM), jusqu'à ce que vous ayez terminé la plaquette.

Ne prenez pas une double dose (deux comprimés en même temps), même si vous avez sauté une dose.

Surdosage

En cas de surdose médicamenteuse, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Si vous avez pris plus de comprimés BRILINTA que vous ne le devez, votre risque de saignement pourrait être accru.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre une dose de BRILINTA, prenez la prochaine dose à l'heure prévue. Ne prenez pas une double dose (deux comprimés en même temps) pour compenser le comprimé oublié.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, BRILINTA peut avoir des effets indésirables chez certaines personnes.

Les effets secondaires les plus fréquents de BRILINTA sont les suivants :

- Mal de tête
- Étourdissement ou sensation que la pièce tourne
- Douleur abdominale, constipation, diarrhée ou troubles digestifs
- Nausées ou vomissements
- Démangeaisons

- Confusion
- Picotements
- Inflammation de la paroi de l'estomac
- Fatigue, faiblesse musculaire
- Anxiété
- Toux

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

| Symptôme ou effet | | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale d'urgence |
|----------------------|---|---|-------------------|--|
| | | Seulement pour les cas graves | Dans tous les cas | |
| Très fréquent | Essoufflement | | X | |
| | Augmentation du taux d'acide urique dans le sang (possibilité de rougeurs, d'enflure, de chaleur et de douleur au niveau des articulations) | | X | |
| Fréquent | Saignements, tels que sang dans l'urine ou les selles (selles noires) | | X | |
| | Saignement de nez | | X | |
| | Enflure des jambes ou des chevilles | | X | |
| | Ecchymoses («bleus») | | X | |
| | Éruption cutanée | | X | |
| | Arythmie (battements de cœur rapides, lents ou irréguliers) | | X | |
| | Douleur thoracique | | X | |
| | Insuffisance cardiaque (fatigue accrue, enflure des jambes et des pieds et essoufflement) | | X | |
| | Saignement après une chirurgie | | X | |

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

| Symptôme ou effet | | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale d'urgence |
|---------------------|--|---|-------------------|--|
| | | Seulement pour les cas graves | Dans tous les cas | |
| Peu fréquent | Signes d'un AVC, y compris : • Faiblesse ou engourdissement soudains d'un bras, d'une jambe ou du visage, surtout si un seul côté du corps est touché • Soudaine confusion, ou difficulté à parler ou à comprendre les autres • Soudaine difficulté à marcher, ou perte d'équilibre ou de coordination • Étourdissement ou violent mal de tête inexplicable et soudain | | X | X |
| | Sang dans un œil | | X | |

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu lors de la prise de BRILINTA, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez BRILINTA ainsi que tous les médicaments hors de la portée et de la vue des enfants.

Conservez les comprimés BRILINTA à une température de 2 à 30 °C.

La date limite d'utilisation de ce médicament est imprimée sur l'emballage. Ne prenez pas de médicament de cet emballage après cette date.

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES
SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne, à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - Par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789,
 - ou
 - Par la poste au :

Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701C
Ottawa ON K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada, à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous désirez de plus amples renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, prière de communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse www.astrazeneca.ca, ou en communiquant avec AstraZeneca Canada Inc. au :
Renseignements – 1-800-461-3787
Customer Inquiries – 1-800-668-6000

Cette notice a été préparée par :
AstraZeneca Canada Inc. Mississauga (Ontario) L4Y 1M4

BRILINTA[®] et le logo d'AstraZeneca sont des marques déposées du groupe AstraZeneca.
© AstraZeneca 2011

Dernière révision : 26 mai 2011