

INFARCTUS STEMI

VERS UNE ADMINISTRATION PRÉ-HOSPITALIÈRE DU TICAGRÉLOR (BRILIQUE™, ASTRAZENECA)?

L'étude ATLANTIC a comparé l'administration de ticagrélor dès le premier contact avec une administration en salle de cathétérisme. Rappel des résultats, suivi de leur analyse par le professeur Olivier Gach (CHU Liège).

L'inhibition des récepteurs P2Y₁₂ par le ticagrélor ou le prasugrel est plus marquée que celle qui est observée avec le clopidogrel et, chez les patients STEMI traités par angioplastie, l'administration intra-hospitalière de ces nouveaux agents est associée à une amélioration du pronostic et à une réduction du risque de thrombose de stent comparé avec clopidogrel (1-5).

En marge des progrès accomplis en termes d'agents pharmacologiques, d'aucuns se sont demandé si l'administration pré-hospitalière d'un traitement antiplaquettaire est susceptible d'en accroître l'efficacité.

Trouver le bon candidat

Le concept d'une administration pré-hospitalière d'agents antiplaquetitaires chez les patients STEMI a d'abord donné lieu à une étude avec l'abciximab (6). Cet inhibiteur GPIIb/IIIa était toutefois associé à un risque accru de saignements. Les études ultérieures ont été moins défavorables, montrant un intérêt potentiel des inhibiteurs GPIIb/IIIa, du moins chez les patients admis très tôt après la survenue des symptômes (7, 8), le bénéfice observé chez les sujets admis plus tardivement ou à plus faible risque étant peu manifeste (9).

Les investigations ont également porté sur le clopidogrel. Elles ont montré que l'administration pré-hospitalière de clopidogrel peut se révéler utile (10), mais que son efficacité est rendue aléatoire en raison du délai d'action relativement long de la molécule et de la variabilité de la réponse. Les nouveaux

inhibiteurs P2Y₁₂ suscitent ici un regain d'intérêt car leur délai d'action est plus court et tend à correspondre au temps de transfert des patients traités par angioplastie primaire (11, 12). De quoi jeter les bases de l'étude ATLANTIC.

Méthodologie

L'étude ATLANTIC a comparé l'administration pré-hospitalière de ticagrélor avec son administration intra-hospitalière dans l'infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (13). Dans le groupe traitement pré-hospitalier les patients ont reçu une dose de charge de 180mg de ticagrélor avant le transfert et un placebo à leur arrivée en salle de cathétérisme. Dans le groupe traitement intra-hospitalier, les patients ont reçu un placebo avant transfert et une dose de charge de 180mg dans le cath-lab. Tous les patients ont ensuite été traités par une dose de 90mg 2 fois par jour pendant 30 jours, avec comme recommandation de poursuivre le traitement durant un total de 12 mois.

Pas de risque accru de saignements avec des données positives sur la réduction de thrombose de stent

Le temps médian entre les deux moments d'administration étudiés dans l'étude n'a été que de 31 minutes. On n'observe pas de différence significative en ce qui concerne le pourcentage de patients montrant une résolution de

l'élévation du segment ST supérieure ou égale à 70% avant l'angioplastie et un flux TIMI 3 de l'artère responsable de l'infarctus cible au moment de l'angiographie initiale, critères principaux d'évaluation.

En revanche, l'incidence des thromboses de stent avérées est moindre chez les patients prétraités, à 24 heures (0% versus 8%; P = 0,008) et à 30 jours 0,2% versus 1,2%; P = 0,02).

Une sous-étude pharmacodynamique montre une diminution progressive et significative de la réactivité plaquettaire dans les deux groupes, une différence numérique étant observée 1h après l'angioplastie: à ce moment, l'inhibition plaquettaire mesurée par VASP est plus élevée chez les sujets qui ont reçu la dose de charge de ticagrélor dans l'ambulance.

Enfin, les taux de saignements ont été faibles, sans différence significative entre les deux groupes.

Références

1. Montalescot G, et al. Lancet 2009;373:723-31.
2. Steg PG, et al. Circulation 2010;122:2131-41.
3. Bellemain F, et al. J Am Coll Cardiol 2010;56:1542-51.
4. Bhatt DL, et al. N Engl J Med 2009;361:2330-41.
5. Bhatt DL, et al. N Engl J Med 2013;368:1303-13.
6. Montalescot G, et al. N Engl J Med 2001;344:1895-903.
7. De Luca G, et al. Eur Heart J 2009;30:2705-13.
8. Huber K, et al. Eur Heart J 2010;31:1708-16.
9. Ellis SG, et al. N Engl J Med 2008;358:2205-17.
10. Bellemain-Appais A, et al. Jama 2012;308:2507-16.
11. Storey RF, et al. J Am Coll Cardiol 2010;56:1456-62.
12. Montalescot G, et al. N Engl J Med 2013;369:999-1010.
13. Montalescot G, et al. N Engl J Med 2014 DOI:10.1056/NEJMoa1407024

LES COMMENTAIRES DU PROFESSEUR OLIVIER GACH (CHU LIÈGE)

Olivier Gach: *Quatre messages sont à retenir à propos d'ATLANTIC (1). Tout d'abord, cette étude ATLANTIC nous montre que l'administration pré-hospitalière de ticagrélol dans l'infarctus STEMI n'est pas associée à un risque accru d'hémorragies. Une observation qui tranche avec les résultats de l'étude ACCOAST, menée avec un autre inhibiteur P2Y12, en l'occurrence le prasugrel, dans l'infarctus NSTEMI (2). ATLANTIC est d'autant plus rassurante que 30% des malades étaient traités en plus par un inhibiteur GPIIb/IIIa.*

ATLANTIC ne montre pas de différence entre les deux stratégies sur le plan du taux de reperfusion, mais ces deux stratégies sont finalement assez proches dès lors que le délai entre les deux administrations dans le bras traité dès le premier contact n'est que de 31 minutes. Un facteur dont il faut tenir compte dans l'interprétation des résultats.

L'effet neutre du ticagrélol administré avant hospitalisation est établi sur base de critères électrocardiographiques et angiographiques. On n'observe pas non plus de différence en termes de mortalité, mais nous ne disposons que des données à 30 jours seulement. La réduction d'incidence des thromboses de stent pourrait peut-être se traduire par un bénéfice en termes de survie dans des analyses ultérieures.

Enfin, en dépit des conditions très rigoureuses propres à une étude clinique (menée avec une molécule dont la supériorité par rapport au clopidogrel a déjà été démontrée dans l'étude PLATO) (3), le taux d'absence de résolution du sus-décalage du segment ST avant l'angioplastie est assez élevé, soit de 86%. Ceci illustre la nécessité d'adjoindre à l'arsenal pharmacologique la reperfusion mécanique dans le traitement du STEMI. On ne peut donc que regretter

la politique menée à cet égard en Belgique où, au lieu de faciliter l'accès des patients par un système de transferts efficace aux centres ayant acquis l'expertise requise grâce à leur volume d'activité, on a opté pour une multiplication de sites à faible volume.

Le délai de 31 minutes est-il le reflet de la pratique quotidienne?

Olivier Gach: *Ce délai est exceptionnellement court et n'est pas le reflet de la situation rencontrée au quotidien, en tout cas en Belgique, où les temps de transfert sont nettement plus longs. Augmenter le nombre de centres diminue secondairement le nombre de cas traités au sein de chaque institution et augmente le risque de complications. Il ne s'agit pas d'une mesure adéquate pour optimiser ce paramètre. Il faudrait plutôt revoir la politique de transfert (para)médicalement assisté dans notre pays.*

Ce délai court est-il susceptible d'expliquer l'effet neutre du ticagrélol pour le critère principal d'efficacité?

Olivier Gach: *Très probablement. L'inhibition de l'aggrégation plaquettaire obtenue par les inhibiteurs P2Y12 de dernière génération est significativement plus marquée que celle qui est obtenue avec le clopidogrel, mais cette différence ne devient apparente qu'après environ 1 heure (4), soit le double du temps qui, dans ATLANTIC, a séparé les deux administrations.*

Les résultats de l'étude pharmacodynamique ayant comparé les nouveaux inhibiteurs P2Y12 avec le clopidogrel (4) correspondent à ceux de la sous-étude d'ATLANTIC sur l'évolution de l'aggrégation plaquettaire au sein des deux groupes: cette sous-étude montre en effet une différence, mais celle-ci n'apparaît qu'1 heure après l'angioplastie.

Les résultats d'ATLANTIC plaident-ils *in fine* en faveur de l'administration d'une dose de charge de ticagrélol dès le premier contact?

Olivier Gach: *L'absence d'augmentation du risque de saignement et le bénéfice secondaire en terme de thrombose de stent sont en effet des arguments en faveur d'une administration pré-hospitalière de ticagrélol dans l'infarctus STEMI. Ceci vaut d'autant plus pour la situation observée en Belgique: chez nous, le pré-traitement pourrait se révéler utile en termes de reperfusion eu égard au temps de transfert plus important.*

Que pensez-vous de l'effet bénéfique sur la revascularisation observé chez les patients qui n'ont pas reçu de morphine?

Olivier Gach: *L'observation suggère que l'absorption du ticagrélol est retardée en cas d'administration concomitante de morphine. On pourrait donc envisager de privilégier d'autres anti-douleurs, d'autant que l'essentiel du traitement médicamenteux dans l'infarctus dans le STEMI vise à contrôler l'aggrégation plaquettaire et à favoriser la reperfusion. A ce stade, l'interaction entre morphine et ticagrélol requiert toutefois des investigations complémentaires.*

Avez-vous pour habitude de recourir à une dose de charge pré-hospitalière dans votre pratique?

Olivier Gach: *La charge pré-hospitalière de ticagrélol fait dorénavant partie de nos standards de traitement dans l'infarctus STEMI.*

1. Montalescot G, et al. N Engl J Med published on line September 1, 2014
2. Montalescot G, et al. N Engl J Med 2013;369:999-1010.
3. Wallentin L, et al. N Engl J Med 2009;361:1045-57.
4. Alexopoulos D, et al. Circ Cardiovasc Interv 2012;5:797-804.

INFORMATIONS ESSENTIELLES 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT BRILIQUE 90mg, comprimés pelliculés. 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Chaque comprimé pelliculé contient 90mg de ticagrelor. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. 3. FORME PHARMACEUTIQUE Comprimé pelliculé (comprimé). Comprimés ronds, biconvexes, jaunes portant la mention «90» au-dessus d'un «T» sur une face, l'autre face étant lisse. 4. DONNÉES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques Brilique, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athéro-thrombotiques chez les patients adultes ayant un syndrome coronaire aigu (angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (AI/NSTEMI) ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (STEMI)), incluant les patients traités médicalement et ceux traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) ou un pontage aorto-coronaire (PAC). Pour plus d'informations, voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP. 4.2 Posologie et mode d'administration **Posologie** Le traitement par Brilique doit être initié à une dose de charge unique de 180mg (deux comprimés de 90mg) puis poursuivi à la dose de 90mg deux fois par jour. Les patients sous Brilique doivent également prendre de l'acide acétylsalicylique (AAS) tous les jours, sauf contre-indication spécifique. Après une dose initiale d'AAS, Brilique doit être utilisé avec une dose d'entretien d'AAS de 75-150mg (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Un traitement d'une durée allant jusqu'à 12 mois est recommandé, à moins qu'un arrêt de Brilique soit cliniquement indiqué (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). L'expérience thérapeutique au-delà de 12 mois est limitée. Chez les patients ayant un syndrome coronaire aigu (SCA), l'arrêt prématuré de tout traitement antiagrégant plaquettaire, y compris de Brilique, pourrait augmenter le risque de décès d'origine cardiovasculaire ou d'infarctus du myocarde lié à la pathologie sous-jacente du patient. Par conséquent, les interruptions prématurées de traitement doivent être évitées. Les oublis d'une dose doivent aussi être évités. En cas d'oubli, le patient ne prendra qu'un seul comprimé de Brilique de 90mg, à l'heure de sa prise habituelle suivante. Les patients traités par le clopidogrel peuvent directement passer à Brilique si besoin (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Le remplacement de prasugrel par Brilique n'a pas été étudié. **Populations particulières** Sujets âgés Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Patients présentant une insuffisance rénale Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Aucune information n'est disponible concernant le traitement des patients en hémodialyse, le traitement par Brilique n'est donc pas recommandé chez ces patients. Patients présentant une insuffisance hépatique Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère. Brilique n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère. Par conséquent, son utilisation est contre-indiquée chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubriques 'Contre-indications', 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Population pédiatrique La sécurité d'emploi et l'efficacité de Brilique chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies pour l'indication approuvée chez l'adulte. Aucune donnée n'est disponible (voir rubriques 'Propriétés pharmacodynamiques' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Mode d'administration** Voie orale. Brilique peut être administré au cours ou en dehors des repas. Pour les patients qui ne sont pas capables d'avaler le(s) comprimé(s) en entier, les comprimés de Brilique (90mg et 2x90mg) peuvent être écrasés en une poudre fine et mélangés dans un demi-verre d'eau et bus immédiatement. Le verre doit être rincé avec un peu plus d'un demi-verre d'eau et le contenu doit être bu. Le mélange peut également être administré via une sonde naso-gastrique (CH8 ou plus). Il est important de nettoyer la sonde naso-gastrique en y faisant passer de l'eau après administration du mélange. 4.3 Contre-indications Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP (voir rubrique 'Effets indésirables'); Saignement pathologique en cours; Antécédent d'hémorragie intracrânienne (voir rubrique 'Effets indésirables'); Insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubriques 'Posologie et mode d'administration', 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP); L'administration concomitante de ticagrelor avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple kétoconazole, clarithromycine, néfazodone, ritonavir et atazanavir) est contre-indiquée, en raison du fait qu'elle peut entraîner une augmentation substantielle de l'exposition au ticagrelor (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi **Risque de saignement** Durant l'étude pivot de phase 3 (PLATO [PLATElet Inhibition and Patient Outcomes], 18 624 patients), les principaux critères d'exclusion incluaient une augmentation du risque de saignement, une thrombocytopénie clinique significative ou une anémie, un antécédent de saignement intracrânien, un saignement gastro-intestinal au cours des 6 derniers mois ou une chirurgie majeure au cours des 30 derniers jours. Les patients présentant un syndrome coronarien aigu, traités avec Brilique et AAS, ont présenté une augmentation du risque de saignement majeur non consécutif à une chirurgie de pontage aorto-coronaire, ainsi que, de façon plus générale, des saignements nécessitant une attention médicale, c'est à dire saignements Majeurs + Mineurs suivant la classification PLATO, mais pas de saignements fatals ou engageant le pronostic vital (voir rubrique 'Effets indésirables'). Par conséquent, l'utilisation de Brilique chez les patients ayant un risque hémorragique accru connu doit être évaluée au vu du rapport entre ces risques et les bénéfices en termes de prévention d'événements athéro-thrombotiques. Si le traitement est cliniquement indiqué, Brilique doit être utilisé avec prudence dans les groupes de patients suivants : • Patients à risque accru de saignement (en raison, par exemple, d'un traumatisme récent, d'une intervention chirurgicale récente, de troubles de l'hémostase et de la coagulation, d'un saignement gastro-intestinal actuel ou récent). L'utilisation de Brilique est contre-indiquée chez les patients ayant un saignement pathologique en cours, les patients ayant un antécédent d'hémorragie intracrânienne et chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique 'Contre-indications'). • Patients recevant de manière concomitante des médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement (par exemple, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), anticoagulants oraux et/ou fibrinolytiques) dans les 24 heures autour de l'administration de Brilique. Il n'existe aucune donnée concernant l'efficacité hémostatique des transfusions plaquettaires pendant le traitement par Brilique; les taux circulants de Brilique sont susceptibles d'inhiber cet effet. L'administration concomitante de Brilique et de desmopressine ne diminuant pas le temps de saignement, il est peu probable que la desmopressine soit efficace dans la prise en charge thérapeutique des événements hémorragiques (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). Un traitement antifibrinolytique (acide aminocaproïque ou acide tranexamique) et/ou le facteur VIIa recombinant peuvent améliorer l'hémostase. Le traitement par Brilique peut être repris après l'identification de la cause des saignements et leur contrôle. **Chirurgie** Il doit être conseillé aux patients d'avertir leurs médecins et leurs dentistes qu'ils prennent Brilique avant de prévoir une intervention chirurgicale et avant de prendre tout nouveau médicament. Dans l'étude PLATO, chez les patients ayant eu un pontage aorto-coronaire (PAC), Brilique a entraîné une fréquence de saignements plus élevée que le clopidogrel quand il est arrêté 1 jour avant la chirurgie mais a entraîné une fréquence de saignements majeurs égale à celle du clopidogrel quand il est arrêté 2 jours ou plus avant la chirurgie (voir rubrique 'Effets indésirables'). Si un patient doit avoir une intervention chirurgicale planifiée et que l'effet antiplaquettaire n'est pas souhaité, Brilique doit être arrêté sept jours avant la chirurgie (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). **Patients présentant un risque d'événements bradycardiques** Des pauses ventriculaires essentiellement asymptomatiques ayant été observées dans une étude clinique antérieure, les patients avec un risque accru de bradycardie (par exemple, patients ayant un syndrome de dysfonctionnement sinusal sans stimulateur cardiaque, un bloc auriculoventriculaire du 2^{ème} ou du 3^{ème} degré ou une syncope liée à une bradycardie) ont été exclus de l'étude principale PLATO évaluant l'efficacité et la tolérance de Brilique. Par conséquent, en raison de l'expérience clinique limitée, la prudence s'impose quant à l'utilisation de Brilique chez ces patients (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). De plus, Brilique doit être administré avec précaution en cas d'association à des médicaments connus pour induire des bradycardies. Cependant, aucune manifestation d'un effet indésirable cliniquement significatif n'a été observée dans l'étude PLATO après l'administration concomitante d'un ou de plusieurs médicaments connus comme pouvant induire une bradycardie (par exemple 96% de patients sous bêtabloquants, 33% sous inhibiteurs calciques diltiazem et vérapamil, et 4% sous digoxine) (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP) Durant la sous étude Holter de PLATO, un plus grand nombre de patients présentait des pauses ventriculaires ≥3 secondes avec le ticagrelor qu'avec le clopidogrel pendant la phase aiguë du syndrome coronaire aigu. L'augmentation du nombre de pauses ventriculaires détectées dans Holter avec le ticagrelor était plus importante chez les patients ayant une insuffisance cardiaque chronique (ICC) que dans la population générale de l'étude durant la phase aiguë du SCA, mais pas à 1 mois avec le ticagrelor ou comparé au clopidogrel. Il n'y a pas eu d'effets indésirables cliniques associés à ce trouble (incluant syncope ou la pose de pacemaker) dans cette population de patients (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). **Dyspnée** Une dyspnée a été rapportée chez 13,8% des patients traités par Brilique et chez 7,8% des patients traités par clopidogrel. Chez 2,2% des patients, les investigateurs ont considéré que la dyspnée était liée au traitement par Brilique. Elle est généralement légère à modérée et disparaît souvent sans qu'il soit nécessaire d'arrêter le traitement. Les patients présentant un asthme ou une BPCO peuvent avoir une augmentation du risque absolu de présenter une dyspnée sous Brilique (voir rubrique 'Effets indésirables'). Ticagrelor doit être utilisé avec précaution chez les patients avec un antécédent d'asthme et/ou de BPCO. Le mécanisme n'a pas été élucidé. Si un patient développe une dyspnée nouvelle, prolongée ou aggravée, une exploration complète est nécessaire et si le symptôme est mal toléré, le traitement par Brilique doit être interrompu. **Élévations de la créatinine** Le taux de créatinine peut augmenter pendant le traitement avec Brilique (voir rubrique 'Effets indésirables'). Le mécanisme n'a pas été élucidé. La fonction rénale doit être évaluée après un mois et ensuite selon les pratiques médicales de routine, avec une attention particulière pour les patients 75 ans, les patients avec une insuffisance rénale modérée/sévère et ceux recevant un traitement concomitant avec un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine. **Augmentation d'acide urique** Dans l'étude PLATO, les patients sous ticagrelor avaient un risque plus élevé d'hyperuricémie que ceux recevant du clopidogrel (voir rubrique 'Effets indésirables'). La prudence s'impose lorsque le ticagrelor est administré aux patients ayant un antécédent d'hyperuricémie ou de goutte. Par mesure de précaution, l'utilisation de ticagrelor chez les patients avec une néphropathie urémique est déconseillée. **Autres** En se basant sur la relation observée dans PLATO entre la dose d'entretien d'AAS et l'efficacité relative du ticagrelor comparé au clopidogrel, l'administration concomitante de Brilique et d'une forte dose d'entretien d'AAS (>300mg) n'est pas recommandée (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). L'administration concomitante de Brilique avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, kétoconazole, clarithromycine, néfazodone, ritonavir et atazanavir) est contre-indiquée (voir rubriques 'Contre-indications' et 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). Elle peut conduire à une augmentation importante de l'exposition à Brilique (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). L'administration concomitante de Brilique avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple rifampicine, phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital) doit être évitée, car l'administration concomitante peut entraîner une diminution de l'exposition et de l'efficacité du ticagrelor (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). L'administration concomitante de Brilique et de substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite (par exemple cisapride et des alcaloïdes de l'ergot de seigle) n'est pas recommandée, puisque le ticagrelor peut augmenter l'exposition à ces médicaments (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). L'administration concomitante de Brilique et de doses de simvastatine ou de lovastatine de plus de 40mg n'est pas recommandée (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). Une étroite surveillance clinique et biologique est recommandée quand la digoxine est administrée de manière concomitante avec Brilique (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). Aucune donnée n'est disponible sur l'administration concomitante de Brilique avec le vérapamil et la quinidine, médicaments qui sont des inhibiteurs puissants de la P-glycoprotéine (P-gp) et des inhibiteurs modérés du CYP3A4 qui pourraient augmenter l'exposition au ticagrelor. Si l'association ne peut pas être évitée, leur administration concomitante doit être faite avec prudence (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). 4.5 Effets indésirables **Résumé du profil de sécurité d'emploi** La sécurité d'emploi de Brilique chez les patients présentant des syndromes coronariens aigus (angor instable, NSTEMI et STEMI) a été évaluée dans la large étude pivot de phase 3 PLATO (PLATElet Inhibition and Patient Outcomes), 18 624 patients), qui a comparé les patients traités par Brilique (dose de charge de 180mg et dose d'entretien de 90mg deux fois par jour) à des patients traités par clopidogrel (dose de charge de 300 à 600mg, suivie d'une dose d'entretien de 75mg une fois par jour), les deux groupes recevant en association de l'acide acétylsalicylique (AAS) et d'autres traitements standards. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sous ticagrelor étaient la dyspnée, les contusions et les épistaxis et ces événements sont survenus avec une fréquence plus élevée que dans le groupe traité par le clopidogrel. **Liste tabulée des effets indésirables** Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans des études utilisant Brilique ou ont été rapportés lors de l'utilisation post-commercialisation de Brilique (Tableau 1). Ces effets indésirables sont classés en fonction de leur fréquence et de leur classe de système d'organes. Les catégories de fréquence sont définies selon les conventions suivantes: Très fréquent (≥1/10), Fréquent (≥1/100 à <1/10), Peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100), Rare (≥1/10 000 à <1/1 000), Très rare (<1/10 000), Inconnu (ne peut pas être estimé sur la base des données disponibles). Les effets indésirables ayant une signification similaire ont été regroupés ensemble dans le tableau et incluent des termes médicaux comme décrits ci-dessous; * Hyperuricémie, Augmentation du taux d'acide urique dans le sang; † Hémorragie cérébrale, Hémorragie intracrânienne, AVC hémorragique; ‡ Dyspnée, Dyspnée d'effort, Dyspnée de repos, Dyspnée nocturne; † Hémorragies gastrointestinales, Rectorragie, Hémorragie intestinale, Méléna, Saignement occulte; † Ulcère gastro-intestinal hémorragique, Ulcère gastrique hémorragique, Ulcère duodénal hémorragique; † Hématome sous-cutané, Hémorragie cutanée, Hémorragie sous-cutanée, Pétéchies; † Contusion, Hématome, Ecchymose, Tendresse accrue aux contusions, Hématome traumatique; † Hématurie, Présence de sang dans les urines, Saignement des voies urinaires; † Hémorragie au point de ponction du vaisseau, Hématome au point de ponction du vaisseau, Hémorragie au point d'injection, Hémorragie au site de ponction, Hémorragie au site du cathéter; † Aucun effet indésirable d'hémarthrose n'a été rapporté avec le ticagrelor (n=9235) dans l'étude PLATO; la fréquence a été calculée en utilisant la limite supérieure de 95% de l'intervalle de confiance pour le point estimé (basé sur 3/0, où X représente la taille de l'échantillon total, par exemple 9235). Ceci est calculé comme 3/9235 ce qui équivaut à une catégorie de fréquence «rare» †† Des hémorragies intracrâniennes d'issue fatale ont été rapportées en post-commercialisation **Description d'effets indésirables sélectionnés** **Saignements** Le Tableau 2 présente l'évolution globale des taux de saignements dans l'étude PLATO. **Définitions des catégories de saignements:** **Saignements Majeurs, Fatals, Engageant le pronostic vital:** Cliniquement évidents avec une perte de plus de 50g/l d'hémoglobine ou la transfusion d'au moins 4 culots globulaires; ou fatals; ou intracrâniens; ou intrapéricardiques avec tamponnade cardiaque; ou avec choc hypovolémique ou hypotension sévère nécessitant une intervention chirurgicale ou le recours à des vasopresseurs. **Autres Majeurs:** Cliniquement évidents avec une perte de 30 à 50g/l d'hémoglobine ou la transfusion de 2 à 3 culots globulaires; ou entraînant un handicap significatif. **Saignements Mineurs:** Nécessitent un acte médical pour arrêter ou traiter le saignement. **Saignements Majeurs, définition TIMI:** Cliniquement évidents avec une diminution de plus de 50g/l d'hémoglobine ou saignement intracrânien. **Saignements mineurs, définition TIMI:** Cliniquement évidents avec une diminution de 30 à 50g/l d'hémoglobine. Dans l'étude PLATO, la fréquence de survenue des saignements «majeurs fatals/engageant le pronostic vital», «Total Majeurs» selon le critère PLATO, TIMI Majeurs et TIMI mineurs

	Prix public	Tick. mod. ordinaire	Tick. mod. Préfér.	Supplément
56 x 90 mg	€ 73,6	€ 11,80	€ 7,80	€ n.a.
168 x 90 mg	€ 202,60	€ 14,70	€ 9,70	€ n.a.

Tableau 1 - Effets indésirables par fréquence et classe de système d'organes

Classe de système d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections du métabolisme et de la nutrition			Hyperuricémie ^a
Affections psychiatriques			Confusion
Affections du système nerveux		Hémorragie intracrânienne (incluant hémorragie d'issue fatale) ^{b,##} , Étourdissement, Céphalée	Paresthésie
Affections oculaires		Hémorragie oculaire (intra-oculaire, conjonctivale, rétinienne)	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Hémorragie de l'oreille, Vertige
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée ^c , Épistaxis	Hémoptysie	
Affections gastro-intestinales	Hémorragie gastro-intestinale ^d	Hématémèse, Hémorragie d'un ulcère gastro-intestinal ^e , Hémorragie hémorroïdale, Gastrite, Hémorragie orale (incluant saignement gingival), Vomissement, Diarrhée, Douleur abdominale, Nausée, Dyspepsie	Hémorragie rétropéritonéale, Constipation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Saignement sous-cutané ou dermique ^f , Contusion ^g	Eruption cutanée, Prurit	
Affections musculosquelettiques des tissus mous et des os			Hémarthrose ^h
Affections du rein et des voies urinaires		Saignement des voies urinaires ^h	
Affections du système reproducteur et du sein		Saignement vaginal (incluant métrorragie)	
Investigations			Augmentation de la créatininémie
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Hémorragie au site de procédure ⁱ	Hémorragie post procédurale, Hémorragie	Hémorragie au niveau d'une plaie, Hémorragie d'origine traumatique
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité incluant angio-œdème	

Tableau 2 – Estimation selon Kaplan-Meier des taux de saignements par traitement

	Brilique (%/an) N=9235	Clopidogrel (%/an) N=9186	Valeur de p
Total Majeurs, définition PLATO	11,6	11,2	0,4336
Majeurs Fatals/Engageant le pronostic vital, définition PLATO	5,8	5,8	0,6988
Majeurs non liés à un PAC, définition PLATO	4,5	3,8	0,0264
Majeurs non liés à une procédure, définition PLATO	3,1	2,3	0,0058
Total Majeurs + Mineurs, définition PLATO	16,1	14,6	0,0084
Majeurs + Mineurs non liés à une procédure, définition PLATO	5,9	4,3	<0,0001
Majeurs, définition TIMI	7,9	7,7	0,5669
Majeurs + Mineurs, définition TIMI	11,4	10,9	0,3272

n'était pas différent entre Brilique et le clopidogrel (Tableau 2). Cependant, il est survenu plus de saignements majeurs et mineurs suivant la définition PLATO sous ticagrelor que sous clopidogrel. Dans l'étude PLATO, il y a eu peu de saignements fatals: 20 (0,2%) pour ticagrelor et 23 (0,3%) sous clopidogrel (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). Aucun des facteurs suivants, âge, sexe, poids, origine ethnique, origine géographique, maladies associées, traitements associés, antécédents médicaux incluant les accidents vasculaires cérébraux et les accidents ischémiques transitoires, n'a permis de prédire les saignements globaux ou les saignements majeurs (définition PLATO) non liés à une procédure interventionnelle. Il n'y a donc pas de sous-groupe identifié comme à risque de quelque forme de saignement que ce soit. **Saignements liés à un pontage aorto-coronaire:** Dans l'étude PLATO, 1584 patients (12% de la cohorte) ont eu un pontage aorto-coronaire (PAC) et 42% d'entre eux ont eu un saignement majeur fatal ou engageant le pronostic vital selon le critère PLATO sans différence entre les groupes de traitement. Des saignements fatals liés à un pontage aorto-coronaire sont survenus chez 6 patients dans chaque groupe de traitement (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). **Saignements non liés à un pontage aorto-coronaire ou à une procédure:** Brilique et le clopidogrel ne sont pas différents en termes de saignements définis comme majeurs fatals ou engageant le pronostic vital chez les malades non pontés, mais les saignements définis comme «total majeurs» selon le critère (PLATO), TIMI majeurs et TIMI mineurs étaient plus fréquents avec le ticagrelor. De même, lorsqu'on exclut tous les saignements en rapport avec une procédure, davantage de saignements sont survenus sous ticagrelor que sous clopidogrel (Tableau 2). Les arrêts de traitement liés à des saignements non liés à une procédure ont été plus fréquents sous ticagrelor (2,9%) que sous clopidogrel (1,2%; p<0,001). Saignements intracrâniens: Il y a plus de saignements intracrâniens non reliés à une procédure dans le groupe ticagrelor (n=27 saignements chez 26 patients, 0,3%) que dans le groupe clopidogrel (n=14 saignements, 0,2%), avec onze saignements fatals sous ticagrelor contre un sous clopidogrel. Il n'y a pas eu de différence sur la totalité des hémorragies fatales. **Dyspnée** Des dyspnées, une sensation d'essoufflement, ont été rapportées par les patients traités par Brilique. Des événements indésirables (EI) de type dyspnée (dyspnée, dyspnée de repos, dyspnée à l'effort, dyspnée paroxystique nocturne et dyspnée nocturne), lorsque combinés, étaient rapportés chez 13,8% des patients traités par ticagrelor contre 7,8% des patients traités par clopidogrel. Chez environ 2,2% des patients traités par ticagrelor et 0,6% des patients traités par clopidogrel, les investigateurs ont considéré que ces dyspnées étaient reliées au traitement dans l'étude PLATO et que peu étaient graves (0,14% ticagrelor; 0,02% clopidogrel), (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). La plupart des événements indésirables de type dyspnée étaient d'intensité légère à modérée, et la plupart étaient des épisodes uniques survenant peu de temps après le début du traitement. Par rapport à clopidogrel, les patients présentant un asthme/une BPCO traités avec ticagrelor peuvent présenter une augmentation du risque de survenue de dyspnée non grave (3,29% sous ticagrelor versus 0,53% sous clopidogrel) et de dyspnée grave (0,38% sous ticagrelor versus 0,00% sous clopidogrel). En termes absolus, ce risque était plus élevé que dans la population totale de PLATO. Le ticagrelor doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'asthme et/ou de BPCO (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). Environ 30% des épisodes dyspnéiques ont disparu en moins de 7 jours. L'étude PLATO a inclus des patients ayant une insuffisance cardiaque congestive (ICC), une broncho-pneumopathie chronique obstructive ou un asthme connus; ces patients et les sujets âgés étaient les plus susceptibles de rapporter une dyspnée. Le nombre de patients arrêtant le traitement en raison de l'apparition d'une dyspnée était plus élevé sous Brilique (0,9%) que sous clopidogrel (0,1%). La fréquence plus élevée de dyspnée sous Brilique n'est pas associée à l'apparition ou l'aggravation d'une pathologie cardiaque ou pulmonaire (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). Brilique ne modifie pas les explorations fonctionnelles respiratoires. **Investigations** Augmentations de la créatinine: dans l'étude PLATO, la concentration de la créatinine sérique a significativement augmenté de plus de 30% chez 25,5% des patients sous ticagrelor, comparé à 21,3% des patients sous clopidogrel, et a augmenté de plus de 50% chez 8,3% des patients sous ticagrelor comparé à 6,7% des patients sous clopidogrel. Les augmentations de la créatinine de plus de 50% étaient plus prononcées chez les patients de plus de 75 ans (13,6% pour le ticagrelor versus 8,8% pour le clopidogrel), chez les patients avec une insuffisance rénale sévère à l'initiation de l'étude (17,8% pour le ticagrelor versus 12,5% pour le clopidogrel) et chez les patients recevant un traitement concomitant avec des ARAII (11,2% pour le ticagrelor versus 7,1% pour le clopidogrel). Les groupes de traitements ne différaient ni au niveau des événements indésirables graves en lien avec le rein, ni au niveau des événements indésirables entraînant l'arrêt du médicament de l'étude dans ces sous-groupes. La totalité des événements indésirables rénaux rapportés était de 4,9% pour le ticagrelor versus 3,8% pour le clopidogrel; cependant, un pourcentage similaire de patients ont rapporté des événements considérés par les investigateurs comme reliés au traitement, 54 (0,6%) pour le ticagrelor et 43 (0,5%) pour le clopidogrel. Augmentation de l'acide urique: Dans l'étude PLATO, l'uricémie a dépassé la limite supérieure de la normale chez 22% des patients recevant le ticagrelor contre 13% des patients recevant le clopidogrel. L'uricémie moyenne a augmenté d'environ 15% sous ticagrelor, contre environ 7,5% sous clopidogrel, et après l'arrêt du traitement une diminution d'environ 7% a été observée sous ticagrelor mais pas de diminution observée sous clopidogrel. Les événements indésirables en lien avec l'hyperuricémie étaient de 0,5% pour ticagrelor contre 0,2% pour clopidogrel. Parmi les événements indésirables, 0,05% pour le ticagrelor contre 0,02% pour clopidogrel ont été considérés comme reliés au traitement par les investigateurs. Pour l'arthrite goutteuse, les événements indésirables étaient de 0,2% pour le ticagrelor contre 0,1% pour le clopidogrel; aucun de ces événements indésirables n'a été évalué par les investigateurs comme étant relié au traitement. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé – Division Vigilance EUROSTATION II – Place Victor Horta, 40/ 40 B-1060 Bruxelles – Site internet: www.afmps.be e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be **Luxembourg** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments Villa Louvigny – Allée Marconi L-2120 Luxembourg Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje Suède **6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/10/655/001-006 **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 07/2014 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>