

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Orebriton, 90 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 90 mg tikagreloru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Okrągłe, obustronnie wypukłe, żółte tabletki o średnicy 9 mm z wytłoczonym oznakowaniem „90” po jednej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Orebriton, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA), jest wskazany w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych pacjentów:

- z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) lub
- z zawałem mięśnia sercowego (zawał serca) w wywiadzie i wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych (patrz punkty 4.2 i 5.1).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Orebriton powinni codziennie przyjmować również małą dawkę podtrzymującą kwasu acetylosalicylowego (ASA) 75-150 mg, jeśli nie jest to indywidualnie przeciwwskazane.

##### Ostre zespoły wieńcowe

Stosowanie produktu leczniczego Orebriton należy rozpocząć od pojedynczej dawki nasycającej 180 mg (2 tabletki o mocy 90 mg) i kontynuować leczenie dawką 90 mg dwa razy na dobę.

U pacjentów z OZW czas trwania leczenia produktem Orebriton 90 mg dwa razy na dobę, powinien wynosić 12 miesięcy, chyba, że istnieją wskazania kliniczne do przerwania leczenia (patrz punkt 5.1).

##### Zawał mięśnia sercowego w wywiadzie

Zalecaną dawką produktu Orebriton jest 60 mg dwa razy na dobę, jeśli potrzebne jest przedłużone leczenie pacjentów z przebyłym, co najmniej rok temu, zawałem serca w wywiadzie i z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych (patrz punkt 5.1). Leczenie można rozpocząć natychmiast, jako kontynuację trwającego rok leczenia początkowego produktem leczniczym Orebriton, 90 mg lub innym lekiem hamującym receptory difosforanu adenozyiny (ang. *adenosine diphosphate*, ADP) u pacjentów z OZW i wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Leczenie można również rozpocząć do 2 lat po zawałe serca lub w ciągu roku od zaprzestania leczenia poprzednim inhibitorem receptora ADP. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tikagreloru powyżej 3 lat długotrwałego leczenia są ograniczone.

Jeżeli potrzebna jest zmiana leku, pierwszą dawkę produktu Orebriton należy podać 24 godziny po ostatniej dawce innego leku przeciwpłytkowego.

#### Pominięcie dawki

Należy także unikać błędów w dawkowaniu. W przypadku pominięcia dawki produktu Orebriton pacjent powinien zastosować tylko jedną tabletkę (następną dawkę) zgodnie z przyjętym schematem dawkowania.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Osoby w podeszłym wieku*

U osób w podeszłym wieku nie jest wymagane dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie prowadzono badań dotyczących stosowania tikagreloru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i dlatego jego stosowanie u tych pacjentów jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Dostępne są jedynie ograniczone informacje na temat stosowania produktu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Dostosowanie dawki nie jest konieczne, jednak tikagrelor należy stosować ostrożnie (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

##### *Dzieci i młodzież*

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tikagreloru u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Stosowanie tikagreloru nie jest właściwe u dzieci z niedokrwistością sierpowatokrwinkową (patrz punkty 5.1 i 5.2).

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Orebriton może być stosowany podczas posiłku lub niezależnie od posiłku.

W przypadku pacjentów, którzy mają trudność z połknięciem tabletki(tabletek) w całości, tabletki można rozgnieść na drobny proszek, zmieszać z połową szklanki wody i natychmiast wypić. Szklankę należy następnie przepłukać wodą (kolejne pół szklanki wody) i ponownie wypić zawartość. Mieszaninę można również podać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy (CH8 lub większy). Ważne jest, aby przepłukać zgłębnik nosowo-żołądkowy wodą po podaniu mieszaniny.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz punkt 4.8).
- Czynne krwawienie patologiczne.
- Krwotok śródczaszkowy w wywiadzie (patrz punkt 4.8).
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).
- Jednoczesne stosowanie tikagreloru i silnych inhibitorów enzymu CYP3A4 (np. ketokonazol, klarytromycyna, nefazodon, rytonawir i atazanawir), ponieważ może ono prowadzić do istotnego zwiększenia ekspozycji na tikagrelor (patrz punkt 4.5).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Ryzyko krwawień

U pacjentów, u których stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia krwawień, należy rozważyć stosunek zagrożeń do korzyści związanych z zapobieganiem zdarzeniom sercowo-naczyniowym (patrz punkty 4.8 i 5.1). W przypadku istnienia wskazań klinicznych do stosowania tikagreloru należy stosować go ostrożnie u następujących grup pacjentów:

- Pacjenci ze skłonnością do krwawień (np. ze względu na niedawne urazy, zabiegi chirurgiczne, zaburzenia krzepnięcia, czynne lub niedawne krwawienia z przewodu pokarmowego) lub u których występuje zwiększone ryzyko urazu. Stosowanie tikagreloru jest przeciwwskazane u pacjentów z

czynnym, patologicznym krwawieniem, u pacjentów z krwotokiem śródczaszkowym w wywiadzie oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

- Pacjenci stosujący jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko krwawień (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), doustne leki przeciwzakrzepowe i (lub) leki fibrinolityczne) zastosowane w ciągu 24 godzin przed zażyciem dawki tikagreloru.

Transfuzja płytek nie powodowała odwrócenia działania przeciwplatekowego tikagreloru u zdrowych ochotników i jest mało prawdopodobne, aby była korzystna klinicznie u pacjentów z krwawieniami. Ponieważ zastosowanie desmopresyny wraz z tikagrelorem nie skraca standardowego czasu krwawienia, wątpliwe jest, aby desmopresyna była skuteczna w leczeniu klinicznych incydentów krwawienia (patrz punkt 4.5).

Leczenie przeciwfibrinolityczne (kwas aminokapronowy lub kwas traneksamowy) i (lub) leczenie rekombinowanym czynnikiem VIIa mogą zwiększać hemostazę. Tikagrelor może być ponownie zastosowany, jeśli przyczyna krwawienia została zidentyfikowana i opanowana.

#### Zabiegi chirurgiczne

Należy poinstruować pacjentów, aby przed planowanymi zabiegami chirurgicznymi i zastosowaniem jakichkolwiek nowych leków informowali lekarzy i lekarzy stomatologów o stosowaniu tikagreloru.

U pacjentów biorących udział w badaniu PLATO, którzy byli poddawani pomostowaniu aortalno-wieńcowemu (CABG), w grupie leczonej tikagrelorem wystąpiło więcej krwawień niż w grupie leczonej kłopidogrelem, jeśli stosowanie leku przerwano na jeden dzień przed zabiegiem, ale jeśli stosowanie leku przerwano na dwa lub więcej dni przed zabiegiem, liczba ciężkich krwawień była podobna w obu grupach (patrz punkt 4.8). Jeśli pacjent ma być poddany planowemu zabiegowi chirurgicznemu i działanie przeciwplatekowe nie jest pożądane, tikagrelor należy odstawić na 5 dni przed zabiegiem (patrz punkt 5.1).

#### Pacjenci po przebytych niedokrwiennych udarach mózgu

Pacjenci z OZW po przebytych niedokrwiennych udarach mózgu mogą być leczeni tikagrelorem przez maksymalnie 12 miesięcy (badanie PLATO).

Do badania PEGASUS nie włączano pacjentów z zawałem serca w wywiadzie i z przebytych niedokrwiennych udarami mózgu. Dlatego, z uwagi na brak danych, nie zaleca się leczenia tych pacjentów przez dłużej niż rok.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie tikagreloru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.2 i 4.3). Istnieją jedynie ograniczone doświadczenia ze stosowaniem tikagreloru u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby, w związku z tym zaleca się zachowanie ostrożności u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

#### Pacjenci z ryzykiem wystąpienia incydentów bradykardii

Monitorowanie parametrów EKG w badaniu Holtera wykazało zwiększoną częstość występowania w większości bezobjawowych pauz komorowych podczas leczenia tikagrelorem w porównaniu z kłopidogrelem. Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia incydentów bradykardii (np. pacjenci bez rozrusznika z zespołem chorego węzła zatokowego, z blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia, lub u których występują omdlenia związane z bradykardią) zostali wykluczeni z głównych badań oceniających bezpieczeństwo i skuteczność stosowania tikagreloru. Dlatego też, ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne, tikagrelor należy stosować ostrożnie u tych pacjentów (patrz punkt 5.1).

Dodatkowo należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tikagreloru z produktami leczniczymi wywołującymi bradykardię. Jednak nie było dowodów na klinicznie znaczące działania niepożądane obserwowane w badaniu PLATO po jednoczesnym podaniu z jednym lub więcej produktami leczniczymi wywołującymi bradykardię (tj. 96% beta-adrenolityki, 33% antagoniści wapnia diltiazem i werapamil oraz 4% digoksyna) (patrz punkt 4.5).

W badaniu PLATO, w podgrupie poddanej badaniu Holtera, u pacjentów stosujących tikagrelor, częściej niż u pacjentów przyjmujących kłopidogrel, obserwowano pauzy komorowe  $\geq 3$  sekundy w ostrej fazie ostrego zespołu wieńcowego (OZW). Zwiększenie liczby wykrytych dzięki badaniu Holtera pauz komorowych podczas leczenia tikagrelorem było wyraźniejsze u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca niż w populacji ogólnej w ostrej fazie OZW, ale nie w obserwacji jednomiesięcznej stosowania tikagreloru, ani nie w porównaniu z kłopidogrelem. Nie stwierdzono żadnych niepożądanych konsekwencji klinicznych towarzyszących tej dysproporcji (w tym omdleń lub wszczępien rozrusznika serca) w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.1).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów przyjmujących tikagrelor zgłaszano przypadki bradyarytmii i bloków AV (patrz punkt 4.8), głównie u pacjentów z OZW, gdzie niedokrwienie serca i stosowane jednocześnie leki obniżające częstość rytmu serca lub wpływające na przewodzenie w sercu są potencjalnymi czynnikami zakłócającymi. Kliniczny stan pacjenta oraz przyjmowane leki powinny być ocenione, jako potencjalne przyczyny przed dostosowaniem leczenia.

#### Duszność

Pacjenci leczeni tikagrelorem zgłaszali występowanie duszności. Duszność jest zwykle łagodna do umiarkowanej i często ustępuje bez konieczności odstawienia leku. U pacjentów z astmą/przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) może dojść do zwiększenia bezwzględnego ryzyka duszności podczas stosowania tikagreloru. Tikagrelor powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z astmą i (lub) POChP w wywiadzie. Mechanizm występowania duszności nie został wyjaśniony. Jeśli pacjent zgłosi nowe incydenty duszności, wydłuży się czas ich trwania lub pogorszą się objawy duszności podczas leczenia tikagrelorem, należy przeprowadzić pełną diagnostykę i jeśli pacjent źle znosi ten stan, należy przerwać leczenie tikagrelorem. Dokładniejsze informacje podano w punkcie 4.8.

#### Ośrodkowy bezdech senny

Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów przyjmujących tikagrelor zgłaszano występowanie ośrodkowego bezdechu sennego, w tym oddychanie Cheyne'a-Stokesa. Jeśli podejrzewa się wystąpienie ośrodkowego bezdechu sennego, należy rozważyć dalszą ocenę kliniczną.

#### Zwiększenie stężenia kreatyniny

Podczas leczenia tikagrelorem może wzrosnąć stężenie kreatyniny. Mechanizm tego zjawiska nie został ustalony. Należy wykonywać badania kontrolne czynności nerek zgodnie ze stosowaną praktyką kliniczną. U pacjentów z OZW zaleca się kontrolę czynności nerek również po miesiącu od rozpoczęcia leczenia tikagrelorem, ze zwróceniem szczególnej uwagi na pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat, pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek i tych, którzy stosują leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny (ang. *angiotensin receptor blocker*, ARB).

#### Zwiększenie stężenia kwasu moczowego

W trakcie leczenia tikagrelorem może się rozwinąć hiperurykemia (patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z hiperurykemią lub dnawym zapaleniem stawów w wywiadzie. Jako środek ostrożności odradza się stosowanie tikagreloru u pacjentów z nefropatią moczową.

#### Zakrzepowa płamica małopłytkowa (ang. *thrombotic thrombocytopenic purpura*, TTP)

W trakcie leczenia tikagrelorem bardzo rzadko zgłaszano zakrzepową płamicę małopłytkową (TTP). Charakteryzuje się ona małopłytkowością i mikroangiopatyczną niedokrwistością hemolityczną związaną z objawami neurologicznymi, zaburzeniami czynności nerek lub gorączką. TTP jest potencjalnie śmiertelnym schorzeniem wymagającym szybkiego leczenia, w tym plazmaferezy.

#### Zakłócenia testów czynnościowych płytek krwi wykonywanych w celu zdiagnozowania małopłytkowości zależnej od heparyny (ang. *heparin induced thrombocytopenia*, HIT)

W czynnościowym teście aktywacji płytek indukowanej heparyną (ang. *heparin induced platelet activation*, HIPA) stosowanym do diagnozowania HIT, przeciwciała przeciwko kompleksowi czynnik płytkowy 4/heparyna w surowicy pacjenta aktywują płytki krwi zdrowych dawców w obecności heparyny.

U pacjentów przyjmujących tikagrelor zgłaszano fałszywie ujemne wyniki testów czynnościowych płytek krwi (w tym m.in. testu HIPA) mających na celu zdiagnozowanie HIT. Jest to związane z hamowaniem receptora P2Y<sub>12</sub> na zdrowych płytkach dawcy przez tikagrelor obecny w surowicy/osoczu pacjenta. Informacje na temat równoczesnego leczenia tikagrelorem są wymagane do interpretacji wyników testów

czynnościowych płytek krwi stosowanych do diagnozy HIT.

U pacjentów, u których rozwinęła się małopłytkowość zależna od heparyny, należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka dalszego leczenia tikagrelor, biorąc pod uwagę zarówno prozakrzepowy stan HIT, jak i zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia podczas jednoczesnego leczenia antykoagulantem i tikagrelor.

#### Inne

Na podstawie zaobserwowanej w badaniu PLATO zależności pomiędzy dawką podtrzymującą kwasu acetylosalicylowego a względną skutecznością tikagreloru w porównaniu do kłopidogrelu, nie zaleca się jednoczesnego stosowania tikagreloru i kwasu acetylosalicylowego w dużych dawkach podtrzymujących (>300 mg), (patrz punkt 5.1).

#### Przedwczesne przerwanie leczenia

Przedwczesne przerwanie jakiegokolwiek leczenia przeciwplatekowego, również tikagrelor, może skutkować zwiększonym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru spowodowanego chorobą podstawową. Dlatego należy unikać przedwczesnego przerywania leczenia.

#### Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Tikagrelor jest przede wszystkim substratem izoenzymu CYP3A4, a także jego łagodnym inhibitorem. Tikagrelor jest również substratem glikoproteiny P (P-gp) i słabym inhibitorem P-gp i może zwiększać narażenie na substraty P-gp.

#### Wpływ produktów leczniczych i innych produktów na działanie tikagreloru

##### Inhibitory CYP3A4

- *Silne inhibitory CYP3A4* – jednoczesne stosowanie ketokonazolu z tikagrelor spowodowało 2,4-krotne zwiększenie  $C_{max}$  i 7,3-krotne AUC tikagreloru.  $C_{max}$  i AUC czynnego metabolitu było zmniejszone odpowiednio o 89% i 56%. Przewiduje się, że inne silne inhibitory CYP3A4 (klarytromycyna, nefazodon, rytonawir, atazanawir) wywołują podobne działanie i dlatego jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 z tikagrelor jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
- *Umiarkowane inhibitory CYP3A4* – jednoczesne zastosowanie diltiazemu i tikagreloru spowodowało zwiększenie  $C_{max}$  tikagreloru o 69%, a AUC 2,7-krotnie oraz zmniejszenie  $C_{max}$  czynnego metabolitu o 38%, bez wpływu na jego AUC. Tikagrelor nie wpłynął na stężenie diltiazemu w osoczu. Inne umiarkowane inhibitory CYP3A4 (np. amprenawir, aprepitant, erytromycyna i flukonazol) mogą wykazywać podobne działanie i również mogą być stosowane jednocześnie z tikagrelor.
- Obserwowano 2-krotne zwiększenie ekspozycji na tikagrelor po codziennym spożywaniu dużych ilości soku grejpfrutowego (3x200 mL). Nie należy spodziewać się, by ta wartość zwiększenia ekspozycji na tikagrelor była klinicznie istotna u większości pacjentów.

##### Induktory CYP3A

Jednoczesne zastosowanie ryfampicyny i tikagreloru zmniejszyło  $C_{max}$  i AUC tikagreloru odpowiednio o 73% i 86%.  $C_{max}$  czynnego metabolitu nie uległo zmianie, a jego AUC zmniejszyło się o 46%. Przewiduje się, że inne induktory CYP3A (np. fenytoina, karbamazepina i fenobarbital) również zmniejszają narażenie na tikagrelor. Jednoczesne stosowanie tikagreloru i silnych induktorów CYP3A może zmniejszyć stężenie i skuteczność tikagreloru, dlatego jednoczesne stosowanie ich z tikagrelor nie jest zalecane.

##### Cyklosporyna (inhibitor P-gp i CYP3A)

Jednoczesne stosowanie cyklosporyny (600 mg) i tikagreloru podwyższyło 2,3-krotnie  $C_{max}$  tikagreloru, a AUC – 2,8-krotnie. W obecności cyklosporyny AUC czynnego metabolitu tikagreloru wzrosło o 32% a  $C_{max}$  zmalało o 15%.

Nie ma danych dotyczących jednoczesnego stosowania tikagreloru i innych substancji czynnych będących silnymi inhibitorami glikoproteiny P (P-gp) i umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np. werapamil, chinidyna), które mogą zwiększać narażenie na tikagrelor. Jeśli nie można uniknąć leczenia skojarzonego, ich jednoczesne stosowanie wymaga zachowania ostrożności.

### Inne

Badania dotyczące farmakologii klinicznej interakcji wykazały, że jednoczesne stosowanie tikagreloru z heparyną, enoksaparyną i ASA lub desmopresyną nie wpływało na farmakokinetykę tikagreloru lub jego czynnego metabolitu, lub indukowaną przez ADP agregację płytek w porównaniu ze stosowaniem samego tikagreloru. Jeśli jest to klinicznie wskazane, produkty lecznicze zmieniające hemostazę powinny być stosowane ostrożnie w skojarzeniu z tikagrelorem.

U pacjentów z OZW leczonych morfiną obserwowano opóźnienie i zmniejszenie ekspozycji na doustne inhibitory P2Y<sub>12</sub>, w tym tikagrelor i jego aktywny metabolit (zmniejszenie ekspozycji na tikagrelor o 35%). Interakcja ta może mieć związek z obniżoną motoryką żołądkowo-jelitową i dotyczy także innych opioidów. Kliniczne znaczenie tego jest nieznane, ale dane wskazują na możliwość zmniejszenia skuteczności tikagreloru u pacjentów otrzymujących jednocześnie tikagrelor i morfinę. U pacjentów z OZW, u których nie można wstrzymać podawania morfiny a szybkie zahamowanie P2Y<sub>12</sub> jest uważane za krytycznie istotne, można rozważyć stosowanie pozajelitowego inhibitora P2Y<sub>12</sub>.

### Wpływ tikagreloru na działanie innych leków

#### Produkty lecznicze metabolizowane przez CYP3A4

- *Symwastatyna* – jednoczesne stosowanie tikagreloru z symwastatyną powodowało zwiększenie C<sub>max</sub> symwastatyny o 81% i AUC o 56% oraz zwiększenie C<sub>max</sub> kwasu symwastatyny o 64% i jego AUC o 52% z pojedynczymi przypadkami zwiększenia 2- lub 3-krotnego. Jednoczesne stosowanie tikagreloru i symwastatyny w dawce większej niż 40 mg na dobę mogłoby spowodować wystąpienie działań niepożądanych symwastatyny i dlatego należy je uwzględnić w ocenie potencjalnych korzyści tego skojarzenia. Nie stwierdzono wpływu symwastatyny na stężenie tikagreloru w osoczu. Tikagrelor może mieć podobny wpływ na stosowanie lowastatyny. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tikagreloru z symwastatyną lub lowastatyną w dawkach większych niż 40 mg.
- *Atorwastatyna* – jednoczesne stosowanie atorwastatyny i tikagreloru powoduje zwiększenie C<sub>max</sub> i AUC kwasu atorwastatyny odpowiednio o 23% i 36%. Podobne zwiększenie AUC i C<sub>max</sub> obserwowano dla wszystkich metabolitów kwasu atorwastatyny. Tych zwiększeń nie uważa się za istotne klinicznie.
- Nie można wykluczyć podobnego wpływu na inne statyny metabolizowane przez CYP3A4. W badaniu PLATO pacjenci stosujący tikagrelor przyjmowali jednak różne statyny i u 93% spośród wszystkich pacjentów biorących udział w tym badaniu nie było zastrzeżeń co do bezpieczeństwa wynikającego ze stosowania statyn.

Tikagrelor jest łagodnym inhibitorem CYP3A4. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tikagreloru i substratów CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (tj. cyzapryd i alkaloidy sporyszu), ponieważ tikagrelor może powodować zwiększenie ekspozycji na te produkty lecznicze.

#### Substraty P-gp (w tym digoksyna, cyklosporyna)

Jednoczesne stosowanie tikagreloru zwiększa C<sub>max</sub> i AUC digoksyny odpowiednio o 75% i 28%. Średnie stężenia digoksyny w fazie eliminacji zwiększyły się o około 30% po jednoczesnym zastosowaniu z tikagrelorem, z pojedynczymi przypadkami maksymalnie 2-krotnego zwiększenia. Obecność digoksyny nie wpływa na C<sub>max</sub> i AUC tikagreloru i jego czynnego metabolitu. Dlatego zaleca się odpowiednią kontrolę kliniczną i (lub) monitorowanie parametrów laboratoryjnych podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych o wąskim indeksie terapeutycznym, zależnych od P-gp, takich jak digoksyna i tikagrelor.

Tikagrelor nie wpływał na stężenie cyklosporyny we krwi. Nie badano wpływu tikagreloru na inne substraty P-gp.

#### Produkty lecznicze metabolizowane przez CYP2C9

Jednoczesne stosowanie tikagreloru i tolbutamidu nie spowodowało zmiany stężenia w osoczu żadnego z tych produktów leczniczych, co sugeruje, że tikagrelor nie jest inhibitorem CYP2C9 i jest mało prawdopodobne, aby zaburzał związany z izoenzymem CYP2C9 metabolizm produktów, takich jak warfaryna czy tolbutamid.

#### Rosuwastatyna

Tikagrelor może wpływać na wydalanie rosuwastatyny przez nerki, zwiększając ryzyko kumulacji rosuwastatyny. Chociaż dokładny mechanizm nie jest znany, w niektórych przypadkach, równoczesne stosowanie tikagreloru i rosuwastatyny prowadziło do pogorszenia czynności nerek, zwiększenia aktywności CPK (kinazy fosfokreatynowej) i rabdomiolizy.

#### Doustne środki antykoncepcyjne

Jednoczesne stosowanie tikagreloru i lewonorgestrelu oraz etynyloestradiolu spowodowało około 20% zwiększenie ekspozycji na etynyloestradiol, ale nie wpływało na farmakokinetykę lewonorgestrelu. Nie przewiduje się klinicznie znaczącego wpływu na skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych, w przypadku jednoczesnego stosowania lewonorgestrelu i etynyloestradiolu z tikagrelorem.

#### Produkty lecznicze wywołujące bradykardię

W związku z obserwowanymi, zwykle bezobjawowymi, pauzami komorowymi i bradykardią, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tikagreloru z produktami leczniczymi wywołującymi bradykardię (patrz punkt 4.4.). Nie zaobserwowano jednak dowodów na klinicznie istotne działania niepożądane w badaniu PLATO, po jednoczesnym podaniu z jednym lub więcej produktami leczniczymi wywołującymi bradykardię (np. 96% leki beta-adrenolityczne, 33% antagonisty wapnia diltiazem i werapamil oraz 4% digoksyna).

#### Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

W badaniach klinicznych tikagrelor był stosowany jednocześnie z ASA, inhibitorami pompy protonowej, statynami, beta-adrenolitykami, inhibitorami konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin converting enzyme*, ACE) i antagonistami receptora angiotensyny, w razie potrzeby w celu leczenia schorzeń współistniejących przez długi czas jak również z heparyną, heparyną drobnocząsteczkową i dożylnymi inhibitorami GpIIb/IIIa przez krótki czas (patrz punkt 5.1). Nie zaobserwowano żadnych istotnych klinicznie interakcji podczas stosowania tych produktów leczniczych.

Jednoczesne stosowanie tikagreloru i heparyny, enoksaparyny lub desmopresyny nie wpływało na czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT), czas krzepnięcia po aktywacji (ACT) ani na oznaczenie aktywności czynnika Xa. Jednak ze względu na potencjalne interakcje farmakodynamiczne, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tikagreloru z lekami zmieniającymi hemostazę.

W związku z obserwowanymi podczas stosowania selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRIs) (tj. paroksetyny, sertraliny i cytalopramu), nieprawidłowymi krwawieniami skórnymi należy zachować ostrożność w przypadku stosowania SSRIs razem z tikagrelorem, ponieważ może to zwiększyć ryzyko krwawienia.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne, aby zapobiec zajściu w ciążę podczas leczenia tikagrelorem.

#### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania tikagreloru u kobiet w czasie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania tikagreloru w czasie ciąży.

#### Karmienie piersią

Dostępne dane farmakodynamiczno-toksykologiczne z badań na zwierzętach wykazały, że tikagrelor i jego czynne metabolity przenikają do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka dla

noworodków lub niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy zakończyć/przerwać terapię tikagrelorem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z terapii dla kobiety.

#### Płodność

U zwierząt tikagrelor nie wpływa na płodność samców ani samic (patrz punkt 5.3).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Tikagrelor nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zgłaszano występowanie zawrotów głowy i dezorientacji w trakcie leczenia tikagrelorem. W związku z tym pacjenci, u których wystąpią te objawy, powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa tikagreloru był oceniany w ramach wyników dwóch dużych badań fazy 3 (PLATO i PEGASUS), obejmujących ponad 39 000 pacjentów (patrz punkt 5.1).

W badaniu PLATO u pacjentów otrzymujących tikagrelor stwierdzono większą częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych niż w grupie otrzymującej kłopidogrel (7,4% wobec 5,4%). W badaniu PEGASUS u pacjentów otrzymujących tikagrelor stwierdzono większą częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu z pacjentami leczonymi ASA w monoterapii (16,1% w grupie leczonej tikagrelorem w dawce 60 mg w skojarzeniu z ASA wobec 8,5% w grupie otrzymującej ASA w monoterapii). Najczęstszymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych tikagrelorem były krwawienie i duszność (patrz punkt 4.4).

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane rozpoznano w wyniku badań lub zgłoszono po wprowadzeniu tikagreloru do obrotu (tabela 1).

Działania niepożądane wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (ang. *System Organ Class*, SOC) MedDRA. W obrębie każdej grupy SOC działania niepożądane uporządkowano według częstości występowania. Częstość określono następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Częstość nieznana</b>
<i>Łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy)</i>			Krwawienia z guza <sup>a</sup>	
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Zaburzenia krwi, krwawienia <sup>b</sup>			Zakrzepowa płamica małopłytkowa <sup>c</sup>
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>			Nadwrażliwość, w tym obrzęk naczynioruchowy <sup>c</sup>	



Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperurykemia <sup>d</sup>	Dna moczanowa/ Dnawe zapalenie stawów		
Zaburzenia psychiczne			Dezorientacja	
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy, omdlenia, bóle głowy	Krwotok wewnątrzczaszkowy <sup>m</sup>	
Zaburzenia oka			Krwotok do oka <sup>e</sup>	
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy	Krwotok do ucha	
Zaburzenia serca				Bradyarytmia, blok AV <sup>c</sup>
Zaburzenia naczyń		Niedociśnienie tętnicze		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Krwawienia z układu oddechowego <sup>f</sup>		
Zaburzenia żołądka i jelit		Krwotok z przewodu pokarmowego <sup>g</sup> , biegunka, nudności, niestrawność, zaparcia	Krwotok zaotrzewnowy	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Krwawienia podskórne lub do skóry właściwej <sup>h</sup> , wysypka, świąd		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Krwawienia do mięśni <sup>i</sup>	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Krwawienie z układu moczowego <sup>j</sup>		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Krwawienia z układu rozrodczego <sup>k</sup>	
Badania diagnostyczne		Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi <sup>d</sup>		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Krwotok po zabiegu, krwawienia pourazowe <sup>l</sup>		

<sup>a</sup> np. krwawienie z nowotworu pęcherza moczowego, wrzodu żołądka, nowotworu okrężnicy<sup>b</sup> np. zwiększona skłonność do powstawania siniaków, krwiak samoistny, skaza krwotoczna <sup>c</sup> Zaobserwowane po wprowadzeniu

leku do obrotu

<sup>d</sup> Dane dotyczące częstości pochodzą z obserwacji laboratoryjnych (zwiększenie stężenia kwasu moczowego do >górnagranica normy w stosunku do stanu wyjściowego poniżej lub zakresie normy. Zwiększenie stężenia kreatyniny o >50% w stosunku do stanu wyjściowego.) i nie stanowią ogólnej częstości ze zgłoszeń wszystkich zdarzeń niepożądanych.

<sup>e</sup> np. krwawienie do spojówki, siatkówki, gałki ocznej

<sup>f</sup> np. krwotok z nosa, krwioplucie

<sup>g</sup> np. krwawienie z dziąseł, krwotok z odbytu, krwotok z wrzodu żołądka

<sup>h</sup> np. siniaki, krwotok do skóry, wybroczyny krwawe

<sup>i</sup> np. krwawienie do stawu, krwotok mięśniowy

<sup>j</sup> np. krwimocz, krwotoczne zapalenie pęcherza

<sup>k</sup> np. krwotok z pochwy, hematospermia, krwotok pomenopauzalny

<sup>l</sup> np. stłuczenie, krwiak urazowy, krwotok urazowy

<sup>m</sup> tj. spontaniczny, związany z zabiegiem lub urazowy krwotok śródczaszkowy

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### Krwawienia

Wyniki badania PLATO dotyczące krwawień

Ogólny wynik dotyczący częstości krwawień w badaniu PLATO przedstawiono w tabeli 2.

**Tabela 2 – Analiza wszystkich zdarzeń krwotocznych, wartości oszacowane metodą Kaplana-Meiera po 12 miesiącach (PLATO)**

	<b>Tikagrelor 90 mg dwa razy na dobę N=9235</b>	<b>Klopidogrel N=9186</b>	<b>Wartość p*</b>
Ciężkie krwawienia ogółem, PLATO	11,6	11,2	0,4336
Ciężkie, prowadzące do zgonu/zagrażające życiu, PLATO	5,8	5,8	0,6988
Ciężkie, niezwiązane z CABG, PLATO	4,5	3,8	0,0264
Ciężkie, niezwiązane z zabiegami, PLATO	3,1	2,3	0,0058
Ciężkie + niewielkie ogółem, PLATO	16,1	14,6	0,0084
Ciężkie, + niewielkie, niezwiązane z zabiegami, PLATO	5,9	4,3	<0,0001
Ciężkie, definicja TIMI	7,9	7,7	0,5669
Ciężkie + niewielkie, definicja TIMI	11,4	10,9	0,3272

#### **Definicje kategorii krwawień:**

**Ciężkie krwawienie prowadzące do zgonu/zagrażające życiu:** krwawienie jednoznaczne klinicznie, ze zmniejszonym o >50 g/l stężenia hemoglobiny lub z przetoczeniem  $\geq 4$  jednostek masy erytrocytarnej; lub prowadzące do zgonu; lub śródczaszkowe; lub do worka osierdziowego z tamponadą serca; lub ze wstrząsem hipowolemicznym lub ciężkim niedociśnieniem wymagającym podania leków wazopresyjnych lub wykonania zabiegu chirurgicznego.

**Ciężkie inne:** jednoznaczne klinicznie, ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o 30 – 50 g/l lub z przetoczeniem 2 – 3 jednostek masy erytrocytarnej; lub prowadzące do znacznej niepełnosprawności.

**Niewielkie krwawienie:** wymaga interwencji medycznej w celu jego zatrzymania lub wyleczenia.

**Ciężkie krwawienie zdefiniowane wg TIMI:** jednoznaczne klinicznie, ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o >50 g/l lub z krwotokiem śródczaszkowym.

**Niewielkie krwawienie zdefiniowane wg TIMI:** jednoznaczne klinicznie, ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o 30 – 50 g/l.

\*Wartość p obliczono z użyciem modelu proporcjonalnych hazardów Coxa z grupą badaną, jako jedyną zmienną wyjaśniającą.

Tikagrelor i klopidogrel nie różniły się pod względem częstości występowania poważnych prowadzących do zgonu/zagrażających życiu krwawień wg PLATO, poważnych krwawień ogółem wg PLATO,

poważnych krwawień wg TIMI czy niewielkich krwawień wg TIMI (tabela 2). Jednak więcej poważnych i niewielkich krwawień ogółem wg kryteriów badania PLATO występowało w grupie tikagreloru w porównaniu z kłopidogrelem. U jedynie niewielkiej liczby pacjentów uczestniczących w badaniu PLATO wystąpiły krwawienia prowadzące do zgonu: 20 (0,2%) w grupie otrzymującej tikagrelor i 23 (0,3%) w grupie otrzymującej kłopidogrel (patrz punkt 4.4).

Wiek, płeć, masa ciała, rasa, region geograficzny, schorzenia współistniejące, równocześnie stosowane leczenie i historia choroby, w tym przebyty udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienności, nie stanowiły czynników predykcyjnych poważnych krwawień ogółem lub poważnych krwawień niezwiązanych z zabiegami wg kryteriów badania PLATO. W związku z tym nie zidentyfikowano żadnej grupy, w której istniałoby zwiększone ryzyko jakiegokolwiek podgrupy krwawień.

#### Krwawienie związane z CABG:

W badaniu PLATO u 42% z 1584 pacjentów (12% kohorty), u których wykonano zabieg CABG, wystąpiło poważne prowadzące do zgonu/zagrażające życiu krwawienie wg kryteriów badania PLATO, przy czym nie stwierdzono różnicy pomiędzy leczonymi grupami. Zakończony zgonem krwawienie po CABG wystąpiło u 6 pacjentów w każdej grupie badanej (patrz punkt 4.4).

#### Krwawienia niezwiązane z CABG i krwawienia niezwiązane z zabiegami:

Tikagrelor i kłopidogrel nie różniły się pod względem poważnych, niezwiązanych z CABG, prowadzących do zgonu/zagrażających życiu krwawień wg definicji krwawień PLATO, jednak ciężkie krwawienia ogółem wg PLATO, ciężkie krwawienia wg TIMI oraz ciężkie + niewielkie krwawienia wg TIMI występowały częściej w grupie otrzymującej tikagrelor. Analogicznie, gdy wyeliminowano wszystkie krwawienia związane z zabiegami, okazało się, że więcej krwawień występowało w grupie otrzymującej tikagrelor niż kłopidogrel (tabela 2). Do przerwania leczenia z powodu krwawień niezwiązanych z zabiegami dochodziło częściej w grupie stosującej tikagrelor (2,9%) niż w grupie stosującej kłopidogrel (1,2%;  $p < 0,001$ ).

#### Krwawienia śródczaszkowe:

W badaniu PLATO stwierdzono większą liczbę krwawień śródczaszkowych niezwiązanych z zabiegami w przypadku tikagreloru ( $n=27$  krwawień u 26 pacjentów, 0,3%) niż w przypadku kłopidogrelu ( $n=14$  krwawień, 0,2%), w tym 11 krwawień w przypadku tikagreloru i 1 w przypadku kłopidogrelu prowadziło do zgonu. Nie stwierdzono różnicy pod względem ogólnej liczby krwawień prowadzących do zgonu.

#### Wyniki badania PEGASUS dotyczące krwawień

Ogólny wynik dotyczący zdarzeń krwotocznych w badaniu PEGASUS przedstawiono w tabeli 3.

**Tabela 3 – Analiza wszystkich zdarzeń krwotocznych, wartości oszacowane metodą Kaplana-Meiera po 36 miesiącach (PEGASUS)**

	Tikagrelor 60 mg dwa razy na dobę + ASA N=6958		ASA w monoterapii N=6996	
Punkty końcowe oceny bezpieczeństwa	KM%	Współczynnik ryzyka (95% CI)	KM%	Wartość p
<b>Kategorie krwawień zdefiniowane wg TIMI</b>				
Ciężkie krwawienie wg TIMI	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	<0,0001
Prowadzące do zgonu	0,3	1,00 (0,44, 2,27)	0,3	1,0000
Krwawienie śródczaszkowe (ICH)	0,6	1,33 (0,77, 2,31)	0,5	0,3130
Inne ciężkie krwawienie wg TIMI	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	<0,0001

Ciężkie lub niewielkie krwawienie wg TIMI	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	<0,0001
Ciężkie lub niewielkie krwawienie wymagające pomocy medycznej wg TIMI	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	<0,0001
<b>Kategorie krwawień zdefiniowane w badaniu PLATO</b>				
Ciężkie krwawienie w badaniu PLATO	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	<0,0001
Prowadzące do zgonu/zagrażające życiu	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	<0,0001
Inne ciężkie krwawienie w badaniu PLATO	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	<0,0001
Ciężkie lub niewielkie krwawienie w badaniu PLATO	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	<0,0001

#### Definicje kategorii krwawień:

**Poważne krwawienie wg TIMI:** śmiertelne krwawienie, LUB dowolne krwawienie śródczaszkowe, LUB jawne klinicznie oznaki krwawienia związanego ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny (Hgb) o  $\geq 50$  g/l, lub jeśli brak jest danych na temat stężenia Hgb, zmniejszenie hematokrytu (Hct) o 15%.

**Krwawienie prowadzące do zgonu:** incydent krwotoczny, który bezpośrednio doprowadził do zgonu w ciągu 7 dni.

**ICH:** krwawienie śródczaszkowe.

**Inne ciężkie krwawienie wg TIMI:** poważne krwawienie wg TIMI nieprowadzące do zgonu i niebędące ICH.

**Niewielkie krwawienie wg TIMI:** jawne klinicznie, ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o 30 – 50 g/l.

**Krwawienie wymagające pomocy medycznej wg TIMI:** krwawienie wymagające interwencji, LUB prowadzące do hospitalizacji, LUB wymagające oceny.

**Ciężkie prowadzące do zgonu/zagrażające życiu wg badania PLATO:** krwawienie prowadzące do zgonu, LUB krwawienie śródczaszkowe, LUB krwawienie do worka osierdziowego z tamponadą serca, LUB ze wstrząsem hipowolemicznym lub z ciężkim niedociśnieniem wymagającym podania leków wazopresyjnych/inotropowych lub wykonania zabiegu chirurgicznego LUB jawne klinicznie ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o  $>50$  g/l lub przetoczeniem  $\geq 4$  jednostek masy erytrocytarnej.

**Inne ciężkie krwawienie wg badania PLATO:** prowadzące do istotnej niepełnosprawności, LUB jawne klinicznie, ze

zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o 30 – 50 g/l, LUB z przetoczeniem 2 – 3 jednostek masy erytrocytarnej.

**Niewielkie krwawienie wg badania PLATO:** wymaga interwencji medycznej w celu jego zatrzymania lub wyleczenia.

W badaniu PEGASUS częstość występowania poważnych krwawień wg TIMI podczas stosowania tikagreloru w dawce 60 mg dwa razy na dobę była większa niż podczas stosowania ASA w monoterapii. Nie stwierdzono zwiększenia ryzyka krwawień w przypadku krwawień prowadzących do zgonu i jego jedynie niewielkie zwiększenie obserwowano w przypadku krwotoków śródczaszkowych, w porównaniu ze stosowaniem ASA w monoterapii. W badaniu obserwowano nieliczne krwawienia prowadzące do zgonu, 11 (0,3%) podczas stosowania tikagreloru w dawce 60 mg i 12 (0,3%) podczas stosowania ASA w monoterapii. Obserwowane zwiększenie ryzyka poważnych krwawień wg TIMI podczas stosowania tikagreloru w dawce 60 mg wynikało przede wszystkim z większej częstości innych poważnych krwawień wg TIMI, związanych ze zdarzeniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego.

Stwierdzono zwiększenie częstości krwawień, podobne do zwiększenia poważnych krwawień wg TIMI, w przypadku kategorii poważnych lub niewielkich krwawień wg TIMI i poważnych krwawień w badaniu PLATO i poważnych lub niewielkich krwawień w badaniu PLATO (patrz tabela 5). Do przerwania leczenia z powodu krwawień dochodziło częściej podczas stosowania tikagreloru w dawce 60 mg niż podczas stosowania ASA w monoterapii (6,2% oraz 1,5%). Większość tych krwawień miała mniejsze nasilenie (klasyfikowano je jako krwawienia wymagające pomocy medycznej wg TIMI), np. krwotoki z nosa, siniaki i krwiaki.

Profil krwawień związanych ze stosowaniem tikagreloru w dawce 60 mg był spójny w szeregu wyodrębnionych wcześniej podgrup (np. wg wieku, płci, masy ciała, rasy, regionu geograficznego, stanów współistniejących, równocześnie stosowanego leczenia i historii choroby) w przypadku poważnych krwawień wg TIMI, ciężkich lub niewielkich krwawień wg TIMI i poważnych krwawień wg PLATO.

Krwawienia śródczaszkowe:

Samoistne krwawienia śródczaszkowe (ICH) obserwowano z podobną częstością u pacjentów otrzymujących tikagrelor w dawce 60 mg i ASA w monoterapii (n=13, 0,2% w obu badanych grupach). W przypadku ICH urazowych i związanych z zabiegami zaobserwowano niewielkie zwiększenie ich częstości występowania u pacjentów leczonych tikagrelorem w dawce 60 mg (n=15,0,2%) w porównaniu z ASA w monoterapii (n=10, 0,1%). Wystąpiło 6 przypadków krwawienia śródczaszkowego prowadzącego do zgonu podczas leczenia tikagrelorem w dawce 60 mg i 5 przypadków krwawienia śródczaszkowego prowadzącego do zgonu podczas stosowania ASA w monoterapii. Częstość występowania krwawień śródczaszkowych była niewielka w obu leczonych grupach, biorąc pod uwagę znaczne obciążenie badanej populacji chorobami współistniejącymi i czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

### Duszność

Pacjenci leczeni tikagrelorem zgłaszają duszność, uczucie braku tchu. W badaniu PLATO zdarzenia niepożądane zgłaszane jako duszność (duszność, duszność spoczynkowa, duszność powysiłkowa, duszność napadowa nocna lub nocna duszność), gdy zestawione łącznie, zgłaszało 13,8% pacjentów leczonych tikagrelorem i 7,8% pacjentów leczonych kłopidogrelem. U 2,2% pacjentów leczonych tikagrelorem i u 0,6% leczonych kłopidogrelem prowadzący badanie PLATO uznali duszność za przyczynowo związaną z leczeniem i było kilka przypadków ciężkiej duszności (0,14% tikagrelor; 0,02% kłopidogrel), (patrz punkt 4.4). Większość zdarzeń niepożądanych zgłaszanych jako duszność miała nasilenie łagodne do umiarkowanego, a większość była zgłaszana jako pojedynczy epizod wcześniej po rozpoczęciu leczenia.

W porównaniu z kłopidogrelem, pacjenci z astmą/POChP leczeni tikagrelorem mogą mieć zwiększone ryzyko pojawienia się nie-ciężkiej duszności ( 3,29 % tikagrelor vs 0,53% kłopidogrel) i ciężkiej duszności (0,38% tikagrelor vs 0,00% kłopidogrel). W wartościach bezwzględnych, to ryzyko jest wyższe niż dla całej populacji badania PLATO. Należy zachować ostrożność stosując tikagrelor u pacjentów z astmą i (lub) POChP w wywiadzie (patrz punkt 4.4).

Około 30% epizodów duszności ustępowało w ciągu 7 dni. W badaniu PLATO brali udział pacjenci z zastoinową niewydolnością serca, POChP albo astmą w wywiadzie; ci pacjenci, i pacjenci w podeszłym wieku, częściej zgłaszali duszność. 0,9% pacjentów w grupie leczonej tikagrelorem zrezygnowało z leczenia z powodu duszności w porównaniu do 0,1% w grupie leczonej kłopidogrelem. Zwiększona częstość epizodów duszności w trakcie stosowania tikagreloru nie jest związana z nową lub pogarszającą się chorobą serca lub płuc (patrz punkt 4.4). Tikagrelor nie wpływa na testy czynnościowe płuc.

W badaniu PEGASUS duszność odnotowano u 14,2% pacjentów otrzymujących tikagrelor w dawce 60 mg dwa razy na dobę i u 5,5% pacjentów otrzymujących ASA w monoterapii. Podobnie jak w badaniu PLATO, większość przypadków zgłoszonej duszności miała nasilenie lekkie do umiarkowanego (patrz punkt 4.4). Pacjenci, którzy zgłaszali duszność, byli na ogół starsi i częściej mieli duszność, POChP lub astmę w wywiadzie.

### Badania diagnostyczne

Zwiększenie stężenia kwasu moczowego: w badaniu PLATO zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy powyżej górnej granicy normy wystąpiło u 22% pacjentów otrzymujących tikagrelor w porównaniu do 13% pacjentów stosujących kłopidogrel. Odpowiednie liczby w badaniu PEGASUS wynosiły 9,1%, 8,8% i 5,5% odpowiednio dla tikagreloru w dawce 90 mg, tikagreloru w dawce 60 mg i placebo. Średnie stężenie kwasu moczowego w surowicy wzrosło o około 15% u osób stosujących tikagrelor w porównaniu do wzrostu o około 7,5% wśród leczonych kłopidogrelem. Po zakończeniu leczenia zaobserwowano zmniejszenie stężenia kwasu moczowego do około 7% u chorych leczonych tikagrelorem, ale nie stwierdzono zmniejszenia w przypadku kłopidogrelu. W badaniu PEGASUS stwierdzono odwracalne zwiększenie średniego stężenia kwasu moczowego w surowicy o 6,3% i 5,6% w przypadku odpowiednio tikagreloru w dawce 90 mg i 60 mg, wobec zmniejszenia go o 1,5% w grupie placebo. W badaniu PLATO częstość występowania dnawego zapalenia stawów wynosiła 0,2% w grupie tikagreloru wobec 0,1% w grupie kłopidogrelu. Odpowiednie częstości występowania dny/dnawego zapalenia stawów w badaniu PEGASUS wynosiły 1,6%, 1,5% i 1,1% odpowiednio w przypadku tikagreloru w dawce 90 mg, tikagreloru w dawce 60 mg i placebo.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Tikagrelor jest dobrze tolerowany po zastosowaniu pojedynczej dawki do 900 mg. W badaniu, w którym stosowano pojedynczą, zwiększającą się dawkę, toksyczność w obrębie żołądka i jelit była zależna od dawki. Do innych, klinicznie znaczących działań niepożądanych, które mogą wystąpić po przedawkowaniu, zaliczają się duszność i paazy komorowe (patrz punkt 4.8).

W przypadku przedawkowania mogą wystąpić powyższe potencjalne działania niepożądane i należy rozważyć monitorowanie elektrokardiogramu (EKG).

Obecnie nie jest znane antidotum, które niweluje działanie tikagreloru, a tikagrelor nie jest usuwany podczas dializy (patrz punkt 5.2). Leczenie przedawkowania należy prowadzić zgodnie z miejscową standardową praktyką medyczną. Spodziewanym efektem przedawkowania tikagreloru jest ryzyko przedłużającego się czasu trwania krwawienia, związanego z zahamowaniem płytek krwi. Jest mało prawdopodobne, aby transfuzja płytek krwi była korzystna klinicznie u pacjentów z krwawieniami (patrz punkt 4.4). Jeśli wystąpi krwawienie, należy podjąć inne odpowiednie leczenie wspomagające.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakrzepowe, leki hamujące agregację płytek z wyłączeniem heparyny, kod ATC:B01AC24

#### Mechanizm działania

Orebriton zawiera tikagrelor, należący do chemicznej grupy cyklopentylotriazolopirymidyn (CPTP), który jest doustnym, bezpośrednio działającym, selektywnym i wiążącym się odwracalnie antagonistą receptora P2Y<sub>12</sub>, który zapobiega ADP-zależnej aktywacji i agregacji płytek związanej z receptorem P2Y<sub>12</sub>. Tikagrelor nie zapobiega wiązaniu ADP, ale po przyłączeniu się do receptora P2Y<sub>12</sub> zapobiega stymulowanemu przez ADP przekazywaniu sygnału. Ponieważ płytki krwi uczestniczą w inicjowaniu i (lub) progresji zakrzepowych powikłań miażdżycy, wykazano, że hamowanie czynności płytek krwi zmniejsza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zgon, zawał serca czy udar mózgu.

Tikagrelor zwiększa także lokalne stężenia endogennej adenozyiny na skutek hamowania równowagowego transportera nukleozydów-1 (ENT-1, ang. *equilibrative nucleoside transporter 1*).

Wykazano, że tikagrelor nasila następujące, zależne od adenozyiny, działania u zdrowych ochotników oraz pacjentów z OZW: rozszerzenie naczyń krwionośnych (mierzone jako wzrost przepływu wieńcowego u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z OZW; ból głowy), hamowanie czynności płytek krwi (w pełnej krwi ludzkiej w warunkach *in vitro*) oraz duszność. Jednak związek pomiędzy obserwowanym zwiększeniem ilości adenozyiny a skutkami klinicznymi (np. zachorowalność-śmiertelność) nie został wyraźnie określony.

#### Działanie farmakodynamiczne

##### Początek działania

U pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową stosujących kwas acetylosalicylowy tikagrelor wykazuje

szybki początek działania farmakologicznego, czego przejawem jest średnie zahamowanie agregacji płytek (ang. *inhibition of platelet aggregation*, IPA) równe około 41% po 30 minutach od zastosowania tikagreloru w dawce nasycającej 180 mg z maksymalnym wpływem IPA równym 89% po upływie 2 do 4 godzin od zastosowania leku, utrzymującym się od 2 do 8 godzin. U 90% pacjentów największy stopień zahamowania płytek, przewyższający 70%, obserwowany jest po 2 godzinach od zastosowania leku.

#### Koniec działania

Jeśli jest planowane wykonanie zabiegu CABG, ryzyko krwawienia związane ze stosowaniem tikagreloru jest większe w porównaniu z kłopidogrelem po zaprzestaniu stosowania na krócej niż 96 godzin przed zabiegiem.

#### Dane dotyczące zmiany terapii

Zmiana leczenia z kłopidogrelem w dawce 75 mg na tikagrelor w dawce 90 mg dwa razy na dobę skutkuje zwiększeniem IPA o 26,4% w liczbach bezwzględnych, a zmiana z tikagreloru na kłopidogrel powoduje zmniejszenie IPA o 24,5% w liczbach bezwzględnych. Pacjenci mogą być przestawiani z kłopidogrelem na tikagrelor bez zaburzenia działania przeciwplateletowego (patrz punkt 4.2).

#### Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w badaniach klinicznych

Dane kliniczne potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tikagreloru pochodzą z dwóch badań fazy 3:

- z badania PLATO [*PLATElet Inhibition and Patient Outcomes*], w którym tikagrelor porównywano z kłopidogrelem, przy czym oba te leki podawano w skojarzeniu z ASA (kwas acetylosalicylowy) i z innymi standardowymi sposobami leczenia;
- z badania PEGASUS TIMI-54 [*Prevention with Ticagrelor of Secondary Thrombotic Events in High-Risk Acute Coronary Syndrome Patients*], w którym tikagrelor w skojarzeniu z ASA porównywano z ASA w monoterapii.

#### Badanie PLATO (ostre zespoły wieńcowe)

Badanie PLATO objęło 18 624 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, którzy zgłaszali się w ciągu 24 godzin od wystąpienia objawów niestabilnej dusznicy (UA), zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) lub zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) i którzy byli wstępnie leczeni farmakologicznie, lub mieli wykonaną przezskórną interwencję wieńcową (PCI), lub mieli wykonane CABG.

#### Skuteczność kliniczna

W połączeniu z dobową dawką ASA tikagrelor w dawce 90 mg dwa razy na dobę był lepszy niż kłopidogrel w dawce 75 mg na dobę w zapobieganiu wystąpieniu złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar), przy czym różnica wynikała głównie z liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i zawałów mięśnia sercowego. Pacjenci otrzymywali kłopidogrel w dawce początkowej 300 mg (u pacjentów poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej możliwa była dawka wynosząca 600 mg) lub tikagrelor w dawce 180 mg.

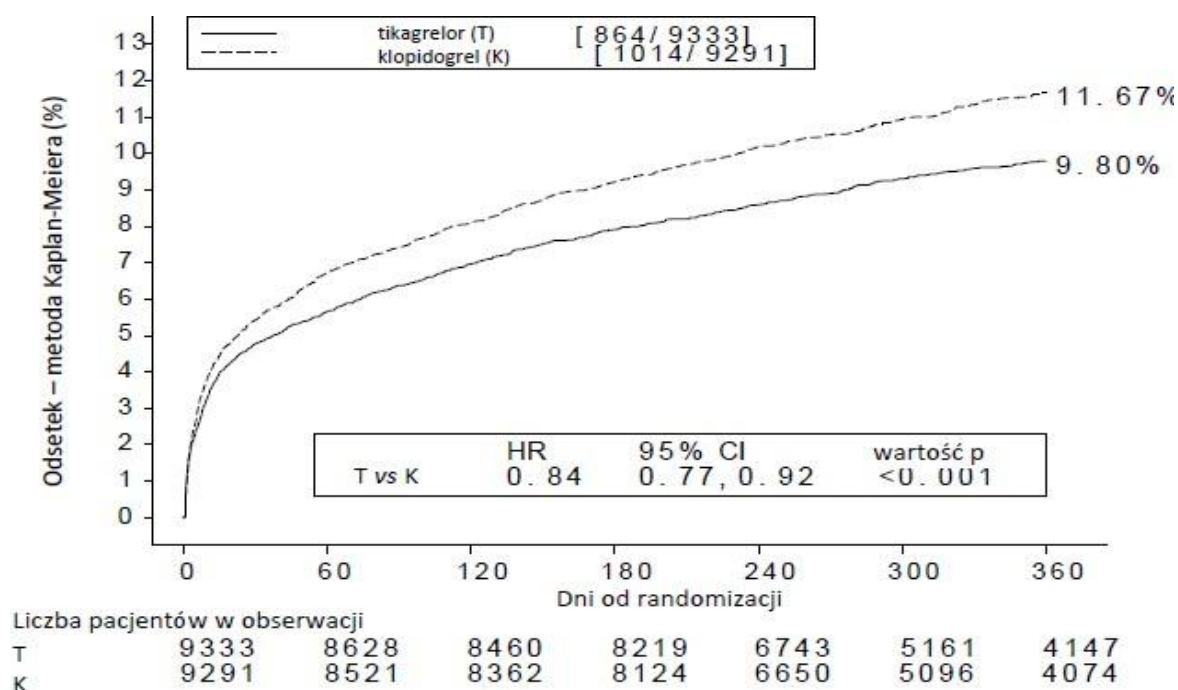
Taki wynik uzyskano wcześniej (bezwzględna redukcja ryzyka [ARR] 0,6% i względna redukcja ryzyka [RRR] 12% w 30. dniu), a skuteczność leczenia utrzymywała się nadal przez cały okres 12 miesięcy, osiągając ARR 1,9% w ciągu roku i RRR 16%. Te wyniki wskazują, że odpowiedni czas leczenia pacjentów tikagrelolem 90 mg dwa razy na dobę wynosi 12 miesięcy (patrz punkt 4.2). Leczenie 54 pacjentów z OZW tikagrelolem zamiast kłopidogrelem zapobiega 1 incydentowi sercowo-naczyniowemu; leczenie 91 pacjentów zapobiega 1 zgonowi z przyczyn sercowo-naczyniowych (patrz wykres 1 i tabela 4).

Lepsze wyniki leczenia tikagrelolem w porównaniu z kłopidogrelem są w sposób spójny widoczne w wielu podgrupach pacjentów, włączając masę ciała, płeć, cukrzycę w wywiadzie, przemijające napady niedokrwienne lub udar niezwiązany z krwotokiem lub rewaskularyzacją; jednoczesne leczenie z zastosowaniem heparyny, inhibitorów GpIIb/IIIa i inhibitorów pompy protonowej (patrz punkt 4.5); ostateczne rozpoznanie kliniczne (STEMI, NSTEMI czy UA) i planowany w czasie randomizacji sposób leczenia (leczenie inwazyjne lub zachowawcze).

Z niewielką znamiennością skutek leczenia różnił się w zależności od regionu, przez co współczynnik ryzyka (HR) dla pierwszorzędnego punktu końcowego wskazuje na korzyści ze stosowania tikagreloru na całym świecie z wyjątkiem Ameryki Północnej, która reprezentuje około 10% ogółu badanej populacji, gdzie wynik HR jest korzystniejszy dla kłopidogrelu (obecność interakcji  $p=0,045$ ). Analizy czynnikowe wskazują na możliwość istnienia związku z dawką ASA, co oznacza, że obserwowano zmniejszenie skuteczności tikagreloru wraz ze zwiększeniem dawek ASA. Dawki ASA do przewlekłego stosowania z tikagrelorem powinny wynosić 75 – 150 mg (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Wykres 1 pokazuje szacunkowe ryzyko pierwszego wystąpienia któregoś z zdarzeń złożonego punktu końcowego do oceny skuteczności.

**Wykres 1 – Analiza pierwszorzędnego klinicznego złożonego punktu końcowego dotyczącego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu (PLATO)**



Tikagrelor zmniejszył częstość występowania pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego w porównaniu z kłopidogrelem, w obu grupach pacjentów UA/NSTEMI i STEMI (tabela 4). Z tego względu tikagrelor w dawce 90 mg dwa razy na dobę łącznie z ASA w małej dawce można stosować u pacjentów z OZW (niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka [ang. *non ST elevation Myocardial Infarction*, NSTEMI] lub zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST [ang. *ST elevation Myocardial Infarction*, STEMI]), w tym u pacjentów leczonych farmakologicznie oraz u pacjentów poddawanych zabiegowi przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. *percutaneous coronary intervention*, PCI) lub pomostowania aortalno-wieńcowego (ang. *coronary artery by-pass grafting*, CABG).

**Tabela 4 - Analiza pierwszorzędnymi i drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności (PLATO)**



	<b>Tikagrelor 90 mg dwa razy na dobę (% pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie) N=9333</b>	<b>Klopidogrel 75 mg raz na dobę (% pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie) N=9291</b>	<b>ARR<sup>a</sup> (%/rok)</b>	<b>RRR<sup>a</sup> (%) (95% CI)</b>	<b>Wartość p</b>
Zgon z przyczyn CV (sercowo-naczyniowych), MI (zawał serca z wyjątkiem niemego MI) lub udar	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Plan leczenia inwazyjnego	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Plan leczenia zachowawczego	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 <sup>d</sup>
Zgon z przyczyn CV	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
MI (z wyjątkiem niemego MI) <sup>b</sup>	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Udar	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny, MI (z wyjątkiem niemego MI) lub udar	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
Zgon z przyczyn CV, ogółem MI, udar, SRI, RI, TIA lub inne ATE	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 <sup>d</sup>
Skrzeplina zamykająca stent	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 <sup>d</sup>

a ARR = bezwzględna redukcja ryzyka; RRR = względna redukcja ryzyka = (1-ryzyko względne) x 100%. Ujemna wartość RRR wskazuje na względny wzrost ryzyka.

b Z wyłączeniem niemego MI.

c SRI = poważne nawracające niedokrwienie (ang. *serious recurrent ischaemia*); RI = nawracające niedokrwienie (ang. *recurrent ischaemia*); TIA = przemijający napad niedokrwienności (ang. *transient ischaemic attack*); ATE = tętniczy incydent zakrzepowy (ang. *arterial thrombotic event*). Ogółem MI obejmuje zawał niemy, za datę incydentu przyjęto datę wykrycia.

d Nominalna wartość istotności; wszystkie pozostałe wartości są formalnie istotne statystycznie zgodnie z predefiniowanym testowaniem hierarchicznym.

#### Subanaliza genetyczna w badaniu PLATO

Genotypowanie pod kątem CYP2C19 i ABCB1, wykonane w badaniu PLATO u 10 285 pacjentów, pozwoliło na określenie relacji między grupami genotypowymi a wynikami badania PLATO.

Wyższość tikagreloru nad klopidogrelem w zmniejszaniu liczby ciężkich incydentów sercowo-naczyniowych nie była znamienne zależna od genotypu CYP2C19 lub ABCB1. Podobnie jak w całym badaniu PLATO, całkowita liczba ciężkich krwawień wg definicji PLATO nie różniła się w grupie tikagreloru i klopidogrelu, niezależnie od genotypu CYP2C19 lub ABCB1. Krwawienia ciężkie zgodnie z definicją PLATO, niezwiązane z CABG występowały częściej w grupie tikagrelolu w porównaniu z

klopidogrelem u pacjentów z utratą jednego lub więcej funkcyjnych alleli CYP2C19, ale podobnie do grupy klopidogrelu u pacjentów bez utraty alleli funkcyjnych.

#### *Łączna ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania*

Łączna ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar lub ciężkie krwawienie wg definicji PLATO) wskazuje, że korzyści wynikające ze skuteczności tikagreloru, w porównaniu z klopidogrelem, nie są utracone z powodu liczby ciężkich krwawień (ARR 1,4%, RRR 8%, HR 0,92;  $p=0,0257$ ) przez okres 12 miesięcy od wystąpienia OZW.

#### *Bezpieczeństwo kliniczne*

##### **Podgrupa z badaniem Holtera**

W celu zbadania występowania pauz komorowych i innych arytmii w trakcie badania PLATO badacze monitorowali metodą Holtera podgrupę blisko 3000 pacjentów, z których u około 2000 wykonano zapisy w ostrej fazie OZW i po upływie miesiąca. Podstawową obserwowaną zmienną było występowanie pauz komorowych  $\geq 3$  sekundy. Większą liczbę pauz komorowych obserwowano w grupie tikagreloru (6,0%) niż w grupie klopidogrelu (3,5%) w ostrej fazie OZW; i po upływie miesiąca – odpowiednio 2,2% i 1,6% (patrz punkt 4.4). Zwiększona częstość pauz komorowych w ostrej fazie OZW obserwowana była wyraźniej u pacjentów leczonych tikagrelem z zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie (9,2% wobec 5,4% pacjentów bez zastoinowej niewydolności serca w wywiadzie; w przypadku klopidogrelu, 4,0% pacjentów z zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie i 3,6% pacjentów bez zastoinowej niewydolności serca). Ta dysproporcja nie wystąpiła po 1 miesiącu: 2% vs 2,1% w przypadku pacjentów stosujących tikagrelor, odpowiednio z lub bez zastoinowej niewydolności serca; i 3,8% wobec 1,4% w przypadku stosowania klopidogrelu. Nie stwierdzono niekorzystnych konsekwencji klinicznych towarzyszących tym nieprawidłowościom (włączając zastosowanie rozrusznika) w tej grupie pacjentów.

#### *Badanie PEGASUS (zawał mięśnia sercowego w wywiadzie)*

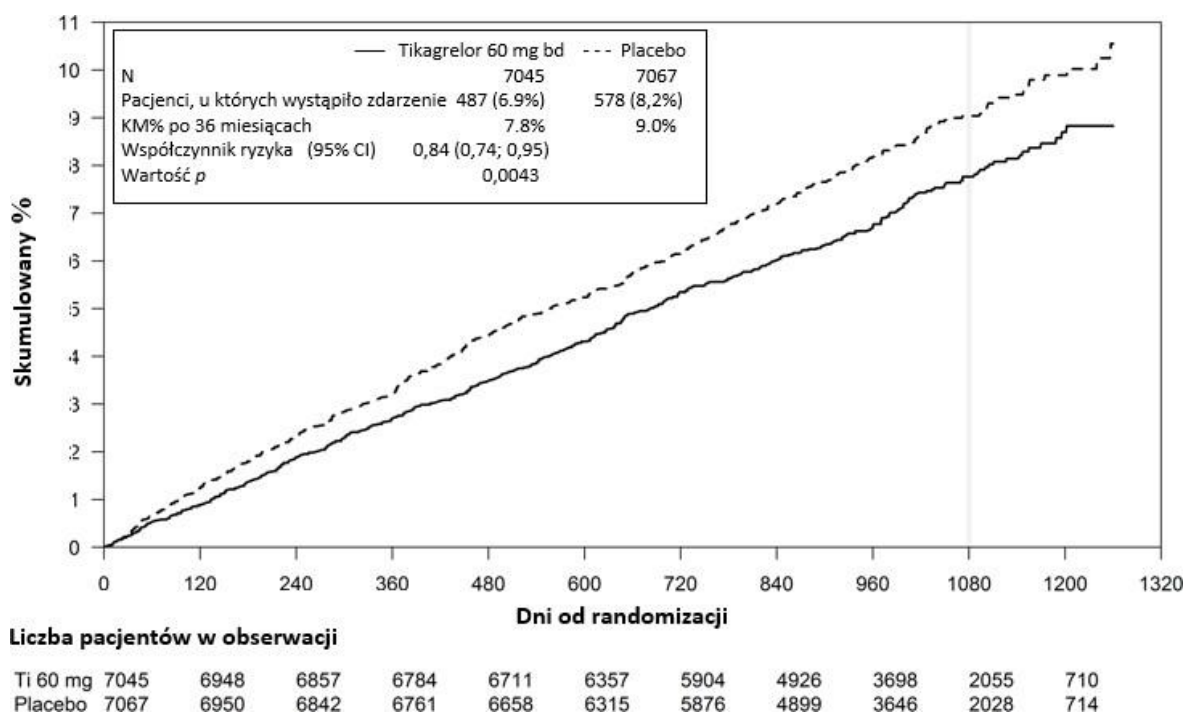
Badanie PEGASUS TIMI-54 było obejmującym 21 162 pacjentów, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, kontrolowanym placebo, międzynarodowym badaniem wieloośrodkowym o przebiegu zależnym od punktów końcowych, oceniającym zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym dzięki stosowaniu tikagreloru w 2 dawkach (albo 90 mg dwa razy na dobę, albo 60 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z ASA w małej dawce (75-150 mg) w porównaniu z ASA w monoterapii u pacjentów z zawałem serca w wywiadzie z dodatkowymi czynnikami ryzyka wystąpienia takich zdarzeń.

Pacjentów kwalifikowano do udziału w badaniu, gdy byli w wieku, co najmniej 50 lat, przebyli w przeszłości zawał serca (w okresie od 1 do 3 lat przed randomizacją) i mieli, co najmniej jeden z następujących czynników ryzyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym: wiek  $\geq 65$  lat, cukrzycę wymagającą leczenia farmakologicznego, drugi przebyty zawał serca, cechy wielonaczyniowej choroby wieńcowej lub przewlekłą niekrajową niewydolność nerek.

Pacjenci nie kwalifikowali się do udziału w badaniu, gdy planowano u nich stosowanie antagonisty receptora P2Y<sub>12</sub>, dipirydamolu, cylostazolu lub leczenia przeciwzakrzepowego w okresie badania; jeśli występowało u nich zaburzenie krwotoczne lub mieli udar niedokrwienny mózgu albo krwawienie śródczaszkowe, guz ośrodkowego układu nerwowego lub nieprawidłową budowę naczyń śródczaszkowych w wywiadzie; jeśli wystąpiło u nich krwawienie z przewodu pokarmowego w okresie ostatnich 6 miesięcy lub przebyli poważny zabieg chirurgiczny w okresie ostatnich 30 dni.

#### *Skuteczność kliniczna*

### **Wykres 2 – Analiza pierwszorzędnego klinicznego złożonego punktu końcowego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu (PEGASUS)**



**Tabela 5 - Analiza pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności (PEGASUS)**

Cecha	Tikagrelor 60 mg dwa razy na dobę + ASA N = 7045			ASA w monoterapii N = 7067		Wartość p
	Pacjenci, u których wystąpiło zdarzenie	KM %	HR (95% CI)	Pacjenci, u których wystąpiło zdarzenie	KM %	
Pierwszorzędowy punkt końcowy						
Złożony punkt końcowy zgonu z przyczyn CV/MI/udar mózgu	487 (6,9%)	7,8%	0,84 (0,74, 0,95)	578 (8,2%)	9,0%	0,0043 (s)
Zgon z przyczyn CV	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	0,0676
MI	285 (4,0%)	4,5%	0,84 (0,72, 0,98)	338 (4,8%)	5,2%	0,0314
Udar mózgu	91 (1,3%)	1,5%	0,75 (0,57, 0,98)	122 (1,7%)	1,9%	0,0337
Drugorzędowy punkt końcowy						
Zgon z przyczyn CV	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	-
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	289 (4,1%)	4,7%	0,89 (0,76, 1,04)	326 (4,6%)	5,2%	-

Współczynnik ryzyka i wartości p obliczono oddzielnie w odniesieniu do tikagreloru w porównaniu z ASA w monoterapii z użyciem modelu proporcjonalnych hazardów Coxa z grupą badaną, jako jedyną zmienną wyjaśniającą.

Procent obliczony metodą KM po 36 miesiącach.

Uwaga: liczbą pierwszych zdarzeń w przypadku komponentów: zgon z przyczyn CV, MI i udar mózgu jest rzeczywistą liczbą pierwszych zdarzeń stanowiących każdy z komponentów i nie sumują się one do liczby zdarzeń stanowiących złożony punkt końcowy.

(s) Wskazuje na istotność statystyczną

CI = przedział ufności; CV = sercowo-naczyniowe; HR = współczynnik ryzyka; KM = Kaplan-Meier; MI = zawał serca; N = liczba pacjentów.

Oba schematy leczenia tikagrelorom w skojarzeniu z ASA (z zastosowaniem dawek tikagreloru 60 mg dwa razy na dobę i 90 mg dwa razy na dobę) wykazywały przewagę nad ASA w monoterapii pod względem zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym (złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca i udar mózgu), z niezmiennym skutkiem leczenia w całym okresie badania, co dało wskaźniki 16% RRR i 1,27% ARR w grupie tikagreloru w dawce 60 mg oraz 15% RRR i 1,19% ARR w grupie tikagreloru w dawce 90 mg.

Chociaż profile skuteczności dawek 90 mg i 60 mg były podobne, istnieją dane świadczące o tym, że mniejsza dawka wykazuje korzystniejszy profil tolerancji i bezpieczeństwa w stosunku do ryzyka krwawień i duszności. W związku z tym, tylko produkt leczniczy Orebriton w dawce 60 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z ASA jest zalecany w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca i udar mózgu) u pacjentów z zawałem serca w wywiadzie i z wysokim ryzykiem zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym.

W porównaniu z ASA w monoterapii, stosowanie tikagreloru w dawce 60 mg dwa razy na dobę prowadziło do istotnego statystycznie zmniejszenia częstości występowania pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego w postaci zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu. Każdy z komponentów przyczynił się do zmniejszenia częstości występowania złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych 17% RRR, zawał serca 16% RRR i udar mózgu 25% RRR).

Współczynnik RRR złożonego punktu końcowego w okresie od 1. do 360. dnia (17% RRR) i począwszy od 361. dnia (16% RRR) był podobny. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa użycia tikagreloru powyżej 3 lat przedłużonego leczenia są ograniczone.

Nie stwierdzono korzyści (brak zmniejszenia częstości występowania pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego w postaci zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu, przy jednoczesnym zwiększeniu częstości występowania dużych krwawień) w przypadku stosowania tikagreloru w dawce 60 mg dwa razy na dobę u pacjentów klinicznie stabilnych po upływie >2 lat od zawału mięśnia sercowego lub ponad roku od przerwania stosowania poprzedniego leczenia z zastosowaniem inhibitora receptora ADP (patrz również punkt 4.2).

#### *Bezpieczeństwo kliniczne*

Częstość przerywania leczenia tikagrelorom 60 mg z powodu krwawień i duszności była wyższa u pacjentów powyżej 75 lat (42%) niż u pacjentów młodszych (od 23 do 31%) z różnicą w stosunku do placebo większą niż 10% (42% vs 29%) u pacjentów >75 lat.

#### Dzieci i młodzież

W randomizowanym badaniu III fazy prowadzonym w grupach równoległych metodą podwójnie ślepej próby (HESTIA 3) 193 dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do mniej niż 18 lat) z niedokrwistością sierpowatokrwinkową zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej placebo lub tikagrelor w dawkach od 15 mg do 45 mg dwa razy na dobę, w zależności od masy ciała. Tikagrelor powodował zahamowanie płytek krwi o medianie wynoszącej 35% przed podaniem dawki i 56% po 2 godzinach od podania dawki w stanie stacjonarnym.

W porównaniu z placebo nie stwierdzono korzyści z leczenia tikagrelorom w odniesieniu do częstości występowania przełomów naczyniowo-okluzyjnych.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Orebriton we wszystkich podgrupach populacji pediatrycznej w ostrym zespole wieńcowym (OZW) oraz z zawałem mięśnia sercowego (zawałem serca) w wywiadzie (informacje na temat stosowania produktu u dzieci i młodzieży przedstawiono w punkcie 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tikagrelor wykazuje liniową farmakokinetykę, a ekspozycja na tikagrelor i jego czynny metabolit (AR-C124910XX) jest w przybliżeniu zależna od dawki, w przedziale do 1260 mg.

### Wchłanianie

Wchłanianie tikagreloru jest szybkie, mediana czasu  $t_{max}$  wynosi około 1,5 godziny. Tworzenie się głównego krążącego metabolitu AR-C124910XX (również czynnego) z tikagreloru jest szybkie, mediana  $t_{max}$  wynosi około 2,5 godziny. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 90 mg tikagreloru na czczo zdrowym ochotnikom  $C_{max}$  wynosi 529 ng/mL, a AUC 3451 ng\*h/mL. Dla metabolitu powiązanej substancją wyjściową współczynniki wynoszą 0,28 dla  $C_{max}$  i 0,42 dla AUC. Farmakokinetyka tikagreloru i AR-C124910XX u chorych z zawałem serca w wywiadzie była zasadniczo podobna do obserwowanej w populacji pacjentów z OZW. Według analizy farmakokinetyki populacyjnej w badaniu PEGASUS mediana tikagreloru  $C_{max}$  wynosiła 391 ng/mL i AUC wynosiło 3801 ng\*h/mL w stanie stacjonarnym po podaniu tikagreloru w dawce 60 mg. W przypadku tikagreloru w dawce 90 mg  $C_{max}$  wynosiło 627 ng/mL i AUC wynosiło 6255 ng\*h/mL w stanie stacjonarnym.

Średnią bezwzględną biodostępność tikagreloru oszacowano na 36%. Spożycie wysokotłuszczowego posiłku skutkuje zwiększeniem AUC tikagreloru o 21% i zmniejszeniem  $C_{max}$  czynnego metabolitu o 22%, ale nie spowodowało zmian  $C_{max}$  tikagreloru i AUC czynnego metabolitu. Uważa się, że te niewielkie zmiany mają minimalne znaczenie kliniczne, dlatego też tikagrelor może być zażywany w trakcie posiłków lub niezależnie od nich. Zarówno tikagrelor, jak i czynny metabolit są substratami glikoproteiny P (P-gp).

Tikagrelor w postaci rozgniecionych tabletek wymieszanych z wodą, podanych doustnie lub przez zgłębnik nosowo-żołądkowy ma biodostępność porównywalną do tabletki podawanej w całości w zakresie AUC i  $C_{max}$  dla tikagreloru i aktywnego metabolitu. Ekspozycja początkowa (0,5 i 1 godzina po podaniu) tikagreloru zastosowanego w postaci rozgniezionej tabletki wymieszanej z wodą była większa niż zastosowanego w postaci całej (niepokruszonej) tabletki, z zasadniczo identycznym profilem stężeń w późniejszym czasie (od 2 do 48 godzin).

### Dystrybucja

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 87,5 L. Tikagrelor i czynny metabolit w znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza ludzkiego (>99,0%).

### Metabolizm

CYP3A4 jest głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm tikagreloru i tworzenie czynnego metabolitu a ich interakcje z innymi substratami izoenzymu CYP3A obejmują zarówno aktywację jak i hamowanie.

Główny metabolit tikagreloru, AR-C124910XX, jest także czynny, co określono w badaniach *in vitro*, w których wiąże się on z receptorem płytkowym ADP P2Y<sub>12</sub>. Ogólnoustrojowe narażenie na czynny metabolit stanowi około 30 – 40% narażenia na tikagrelor.

### Eliminacja

Podstawowa droga eliminacji tikagreloru to metabolizm wątrobowy. Po podawaniu znakowanego radioaktywnie tikagreloru, średni wychwyty zwrotny radioaktywności wynosił około 84% (57,8% w kale i 26,5% w moczu). Odzyskany tikagrelor i czynny metabolit w moczu w obydwu przypadkach stanowiły mniej niż 1% zastosowanej dawki. Główną drogą eliminacji czynnego metabolitu jest najprawdopodobniej wydzielanie z żółcią. Średni okres półtrwania wynosił około 7 godzin dla tikagreloru i 8,5 godziny dla czynnego metabolitu.

## Szczególne grupy pacjentów

### Osoby w podeszłym wieku

W trakcie analiz farmakokinetycznych w populacjach, u osób w podeszłym wieku ( $\geq 75$  lat) z OZW obserwowano większe narażenie na tikagrelor (o około 25% dla  $C_{max}$  i AUC) i na czynny metabolit w porównaniu do młodszych pacjentów. Uważa się, że różnice te nie są istotne klinicznie (patrz punkt 4.2).

### Dzieci i młodzież

Dostępne są ograniczone dane dotyczące dzieci i młodzieży z niedokrwistością sierpowatokrwinkową (patrz punkt 4.2 i 5.1).

W badaniu HESTIA 3 pacjentom w wieku od 2 do mniej niż 18 lat, ważącym od  $\geq 12$  do  $\leq 24$  kg, od  $>24$  do  $\leq 48$  kg i  $> 48$  kg podawano tikagrelor w postaci 15 mg tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej przeznaczonych dla dzieci, w dawkach wynoszących odpowiednio 15, 30 i 45 mg dwarazy na dobę. Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że średnie AUC wynosiło od 1095 ng\*h/ml do 1458 ng\*h/ml, a średnie  $C_{max}$  wynosiło od 143 ng/ml do 206 ng/ml w stanie stacjonarnym.

### Płeć

U kobiet obserwowano większe narażenie na tikagrelor i na czynny metabolit niż u mężczyzn. Uważa się, że różnice te nie są istotne klinicznie.

### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $<30$  mL/min) narażenie na tikagrelor było o około 20% mniejsze zaś narażenie na czynny metabolit było około 17% większe niż w przypadku pacjentów z prawidłową funkcją nerek.

U pacjentów z krańcową chorobą nerek poddawanych hemodializie, wartości AUC i  $C_{max}$  tikagreloru w dawce 90 mg podawanego w dniu bez dializy były o 38% i 51% większe niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Podobne zwiększenie ekspozycji obserwowano, gdy tikagrelor był podawany bezpośrednio przed dializą (odpowiednio o 49% i 61%), co wskazuje, że tikagrelor nie ulega dializie. Ekspozycja na aktywny metabolit wzrosła w mniejszym stopniu (AUC o 13-14%, a  $C_{max}$  o 17-36%). Działanie tikagreloru polegające na hamowaniu agregacji płytek krwi było niezależne od dializy u pacjentów z krańcową chorobą nerek i podobne, jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (patrz punkt 4.2).

### Zaburzenia czynności wątroby

$C_{max}$  i AUC tikagreloru było odpowiednio 12% i 23% większe u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu do odpowiadających im zdrowych osobników, jednak działanie tikagreloru hamujące agregację płytek było podobne w obu grupach. Nie ma konieczności korygowania dawek u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie prowadzono badań dotyczących stosowania tikagreloru u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby i nie są dostępne informacje na temat jego farmakokinetyki u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z wyjściowym umiarkowanym lub ciężkim zwiększeniem wyników jednej lub dwóch prób wątrobowych stężenie tikagreloru w osoczu było średnio podobne lub nieco większe do mierzonego u pacjentów bez wyjściowego zwiększenia tych parametrów. Nie jest konieczna korekta dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

### Pochodzenie etniczne

U pacjentów pochodzenia azjatyckiego obserwuje się o 39% większą średnią biodostępność w porównaniu z pacjentami rasy kaukaskiej. U pacjentów, którzy określają swoją rasę jako czarną, biodostępność tikagreloru była o 18% mniejsza niż u pacjentów rasy kaukaskiej; w badaniach farmakologii klinicznej wykazano, że ekspozycja ( $C_{max}$  i AUC) na tikagrelor u uczestników pochodzenia japońskiego była o około 40% wyższa (20% po korekcie względem masy ciała) w porównaniu do osób pochodzenia kaukaskiego. W przypadku pacjentów określających swoje pochodzenie jako latynoamerykańskie lub latynoskie ekspozycja była podobna do tej u pacjentów rasy kaukaskiej.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane przedkliniczne pochodzące z konwencjonalnych badań farmakologicznych tikagreloru i jego głównego metabolitu, które dotyczyły bezpieczeństwa farmakoterapii, badań toksyczności po podaniu pojedynczym i wielokrotnym oraz potencjalnej genotoksyczności nie wykazały niedopuszczalnego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u ludzi.

Przy odpowiadającym warunkom klinicznym narażeniu u kilku gatunków zwierząt zaobserwowano podrażnienie przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.8).

U samic szczurów, którym podawano tikagrelor w dużych dawkach, zaobserwowano zwiększenie liczby przypadków guzów macicy (gruczolakoraki) i zwiększenie liczby przypadków gruczolaków wątroby. Mechanizm powstawania guzów macicy u szczurów polega prawdopodobnie na zaburzeniach równowagi hormonalnej, która może prowadzić do powstania guzów u szczurów. Mechanizm powstawania gruczolaków wątroby to prawdopodobnie specyficzne dla gryzoni zwiększenie aktywności enzymatycznej w wątrobie. Dlatego uważa się za mało prawdopodobne, aby te przypadki rakotwórczości miały znaczenie dla ludzi.

U szczurów obserwowano niewielkie nieprawidłowości rozwojowe przy podawaniu ciężarnym samicom dawek toksycznych (margines bezpieczeństwa 5,1). U płodów królików obserwowano niewielkie opóźnienie dojrzewania wątroby i rozwoju układu szkieletowego, gdy ciężarnym samicom podawano duże dawki, przy czym nie było oznak toksyczności u ciężarnych samic (margines bezpieczeństwa 4,5).

Badania na szczurach i królikach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, z niewielkim zmniejszeniem przyrostu masy ciała ciężarnych samic oraz zmniejszoną przeżywalnością noworodków i mniejszą wagą urodzeniową oraz opóźnionym wzrostem. Tikagrelor powodował nieregularne cykle (głównie wydłużone) u samic szczurów, ale nie wpływał na ogólną płodność u samców i samic szczurów. Badania farmakokinetyczne przeprowadzone z zastosowaniem znakowanego radioaktywnie tikagreloru wykazały, że zarówno substancja czynna jak i jej metabolity przenikają do mleka szczurów (patrz punkt 4.6).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Mannitol

Wapnia wodorofosforan dwuwodny

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Hypromeloza 2910

Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Talk

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Bez specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Pudełko tekturowe zawierające przezroczysty blister z folii PVC/PVDC/Aluminium zawierający 10, 14, 28, 30, 56, 60, 100 lub 168 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
Dolni Mecholupy  
102 37 Praga 10  
Republika Czeska

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

27056

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 6 maja 2022

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

11/2022