# SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

## 1. NÁZOV LIEKU

Orebriton Duo
90 mg/50 mg tvrdé kapsuly

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 90 mg tikagreloru a 50 mg kyseliny acetylsalicylovej.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Biela nepriehľadná tvrdá želatínová kapsula veľkosti „00“ (23,1 – 23,9 mm) s potlačou „90-50 mg“ čiernym atramentom na tele kapsuly.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Orebriton Duo je indikovaný na prevenciu aterotrombotických príhod u dospelých pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (AKS).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liečba sa má začať jednorazovou nasycovacou dávkou tikagreloru/kyseliny acetylsalicylovej 180 mg/100 mg (dve kapsuly Orebritonu Duo) a následne pokračovať dávkou jednej kapsuly Orebritonu Duo dvakrát denne. Liečba liekom Orebriton Duo dvakrát denne sa odporúča počas 12 mesiacov u pacientov s AKS, pokiaľ nie je klinicky indikované ukončenie liečby (pozri časť 5.1).

U pacientov s AKS, ktorí podstúpili perkutánnu koronárnu intervenciu (*percutaneous coronary intervention*, PCI) a majú zvýšené riziko krvácania, možno zvážiť ukončenie liečby liekom Orebriton Duo po 3 mesiacoch. V takom prípade sa má pokračovať v liečbe tikagrelorom ako jedinou protidoštičkovou liečbou počas ďalších 9 mesiacov (pozri časť 4.4).

*Vynechaná dávka*
Je potrebné vyhnúť sa prerušeniam liečby. Pacient, ktorý vynechá dávku lieku Orebriton Duo, má užiť len jednu kapsulu (nasledujúcu dávku) v plánovanom čase užitia ďalšej dávky.

*Osobitné skupiny pacientov*

*Starší pacienti*
U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). Všeobecne sa má liek Orebriton Duo u starších pacientov používať opatrne, pretože sú náchylnejší na nežiaduce reakcie. V prípade, že sa nevyskytuje závažná porucha funkcie obličiek alebo pečene, odporúča sa obvyklé dávkovanie pre dospelých (pozri časti 4.3 a 4.4). Liečba sa má pravidelne prehodnocovať.

*Porucha funkcie obličiek*
U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

*Porucha funkcie pečene*
Orebriton Duo sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene a jeho použitie u týchto pacientov je preto kontraindikované (pozri časť 4.3). K dispozícii sú len obmedzené údaje u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Úprava dávky sa neodporúča, Orebriton Duo sa však má používať s opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2). U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

*Pediatrická populácia*
Bezpečnosť a účinnosť Orebritonu Duo u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené.

Spôsob podávania
Na perorálne použitie.
Orebriton Duo sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Pre pacientov, ktorí nie sú schopní prehltnúť kapsuly vcelku, sa kapsuly môžu otvoriť a ich obsah rozdrviť a zmiešať s polovicou pohára vody bezprostredne pred užitím. Zmes sa má podať perorálne. Potom do pohára pridajte ešte pol pohára vody, jemne ním zakrúžte a obsah vypite..

## 4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na ktorékoľvek liečivo, na salicylové zlúčeniny alebo inhibítory prostaglandín syntetázy (napr. niektorí pacienti s astmou, u ktorých môže dôjsť k záchvatu alebo kolapsu) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 (pozri časť 4.8).
- Aktívne patologické krvácanie.
- Aktívny alebo opakujúci sa peptický vred a/alebo krvácanie zo žalúdka/čriev v anamnéze, alebo iné typy krvácania, ako napríklad cerebrovaskulárne krvácanie (pozri časť 4.8).
- Hemoragická diatéza; poruchy koagulácie ako je hemofília a trombocytopénia.
- Závažná porucha funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2).
- Závažná porucha funkcie obličiek (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2).
- Dna.
- Súbežné podávanie Orebritonu Duo so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. ketokonazolom, klaritromycínom, nefazodónom, ritonavirom a atazanavirom), pretože súbežné podávanie môže viesť k podstatnému zvýšeniu expozície tikagreloru (pozri časť 4.5).
- Metotrexát používaný v dávkach vyšších ako 15 mg/týždeň (pozri časť 4.5).

## 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Riziko krvácania
Použitie Orebritonu Duo u pacientov so známym zvýšeným rizikom krvácania sa má zvážiť prínos z hľadiska prevencie aterotrombotických príhod (pozri časti 4.8 a 5.1). Pri klinickom opodstatnení sa má Orebriton Duo používať s opatrnosťou u nasledujúcich skupín pacientov:

- Pacienti náchylní na krvácanie (napr. kvôli nedávnemu zraneniu, nedávnemu chirurgickému zákroku, poruchám koagulácie, aktívnemu alebo nedávnemu gastrointestinálnemu krvácaniu) alebo pacienti vystavení zvýšenému riziku úrazu. Použitie Orebritonu Duo je kontraindikované u pacientov s aktívnym patologickým krvácaním, u pacientov s intrakraniálnym krvácaním v anamnéze a u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).
- Pacienti počas operačných zákrokov alebo po nich (aj v prípade menších zákrokov, napr. extrakcia zuba), pretože existuje zvýšené riziko krvácania. Používajte s opatrnosťou pred chirurgickým zákrokom, vrátane extrakcie zuba. Môže byť potrebné dočasné prerušenie liečby.
- Pacientky počas menorágie, pretože liek môže zvýšiť menštruačné krvácanie.
- Pacienti súbežne liečení liekmi, ktoré môžu zvyšovať riziko krvácania (napr. nesteroidové protizápalové lieky (NSAID), perorálne antikoagulanciá a/alebo fibrinolytiká), v priebehu

24 hodín od podania Orebritonu Duo.
- Pacienti so súbežným podávaním lieku Orebriton Duo s inými liekmi, ktoré ovplyvňujú hemostázu (t. j. antikoagulanciá ako warfarín, trombolytiká a antiagregačné látky, protizápalové lieky a selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu), sa neodporúčajú, pokiaľ nie je striktne indikované, pretože môže zvýšiť riziko krvácania (pozri časť 4.5). Ak sa kombinácii nedá vyhnúť, odporúča sa dôsledné sledovanie prejavov krvácania.

V dvoch randomizovaných kontrolovaných štúdiách s tikagrelorom (TICO a TWILIGHT) u pacientov s AKS, ktorí podstúpili PCI so stentom uvoľňujúcim liečivo, sa preukázalo, že vysadenie ASA po 3 mesiacoch duálnej protidoštičkovej liečby tikagrelorom a ASA (*dual antiplatelet therapy*, DAPT) a pokračovanie s tikagrelorom ako jedinou protidoštičkovou liečbou (*single antiplatelet therapy,* SAPT) po dobu 9 a 12 mesiacov (v uvedenom poradí) znižuje riziko krvácania bez pozorovaného zvýšenia rizika závažných nežiaducich kardiovaskulárnych príhod (*major adverse cardiovascular events*, MACE) v porovnaní s pokračujúcou DAPT. O ukončení liečby Orebritonom Duo po 3 mesiacoch a pokračovaní v liečbe tikagrelorom ako jedinou protidoštičkovou liečbou po dobu 9 mesiacov u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania sa má rozhodnúť na základe klinického posúdenia rizika krvácania oproti riziku trombotických príhod (pozri časť 4.2).

Transfúzia krvných doštičiek nezvrátila protidoštičkový účinok tikagreloru u zdravých dobrovoľníkov, a preto pravdepodobne nepredstavuje klinický prínos pre pacientov s krvácaním. Keďže súbežné podávanie tikagreloru s dezmopresínom neskrátilo štandardizovaný čas krvácania, nie je pravdepodobné, že by bol dezmopresín účinný pri liečbe klinických krvácavých príhod (pozri časť 4.5).

Antifibrinolytická liečba (kyselinou aminokaprónovou alebo kyselinou tranexámovou) a/alebo liečba rekombinantným faktorom VIIa môže zvyšovať hemostázu. Orebriton Duo možno znovu začať podávať po tom, ako bola príčina krvácania identifikovaná a je pod kontrolou.

Pacienti majú hlásiť svojmu lekárovi akékoľvek nezvyčajné príznaky krvácania. V prípade výskytu gastrointestinálneho krvácania alebo vredov sa má liečba ukončiť.

Chirurgický zákrok
Pacientov je potrebné poučiť, aby pred akýmkoľvek plánovaným chirurgickým zákrokom a pred užitím akéhokoľvek nového lieku informovali lekárov a zubných lekárov, že užívajú Orebriton Duo.

V štúdii PLATO s tikagrelorom bol výskyt krvácania u pacientov, ktorí podstúpili koronárny artériový by–pass (*coronary artery bypass grafting*, CABG), vyšší pri tikagrelore ako pri klopidogrele pri ukončení liečby v priebehu 1 dňa pred chirurgickým zákrokom, ale výskyt veľkého krvácania pri ukončení liečby 2 alebo viac dní pred chirurgickým zákrokom bol podobný ako pri klopidogrele (pozri časť 4.8). Ak má pacient podstúpiť plánovaný chirurgický zákrok a protidoštičkový účinok nie je požadovaný, liečba Orebritonom Duo sa má ukončiť 5 dní pred chirurgickým zákrokom (pozri časť 5.1).

Pacienti s predchádzajúcou ischemickou cievnou mozgovou príhodou
Pacienti s AKS s predchádzajúcou ischemickou cievnou mozgovou príhodou môžu byť liečení tikagrelorom až 12 mesiacov (štúdia PLATO).

Pacienti s poruchou funkcie pečene
Použitie Orebritonu Duo je kontraindikované u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 4.3).

K dispozícii sú obmedzené skúsenosti s tikagrelorom u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene, preto sa má Orebriton Duo u týchto pacientov používať s opatrnosťou (pozri časti 4.2 a 5.2). U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa majú pravidelne vykonávať testy funkcie pečene.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek
Použitie Orebritonu Duo je kontraindikované u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.2 a 4.3).

Orebriton Duo sa má používať s opatrnosťou u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov, ktorí sú dehydratovaní, pretože použitie NSAID môže viesť k zhoršeniu funkcie obličiek.

Pacienti s rizikom bradykardických príhod
Holterovo monitorovanie EKG preukázalo zvýšenú frekvenciu väčšinou asymptomatických prípadov ventrikulárnych páuz počas liečby tikagrelorom v porovnaní s klopidogrelom. Z hlavných štúdií hodnotiacich bezpečnosť a účinnosť tikagreloru boli vyradení pacienti so zvýšeným rizikom bradykardických príhod (napr. pacienti bez kardiostimulátora so syndrómom chorého sínusového uzla, AV blokádou 2. alebo 3. stupňa alebo synkopou súvisiacou s bradykardiou). Preto, vzhľadom na obmedzené klinické skúsenosti, sa má Orebriton Duo u týchto pacientov používať s opatrnosťou (pozri časť 5.1).

Okrem toho je potrebná opatrnosť aj pri súbežnom podávaní Orebritonu Duo s liekmi, o ktorých je známe, že vyvolávajú bradykardiu. V štúdii PLATO sa však po súbežnom podaní s jedným alebo viacerými liekmi, o ktorých je známe, že vyvolávajú bradykardiu (napr. 96 % betablokátory, 33 % blokátory kalciových kanálov diltiazem a verapamil a 4 % digoxín), nepozorovali žiadne klinicky významné nežiaduce reakcie (pozri časť 4.5).

V priebehu podštúdie s Holterovým monitorovaním v štúdii PLATO sa ventrikulárne pauzy trvajúce ≥ 3 sekundy vyskytli u väčšieho počtu pacientov užívajúcich tikagrelor ako pacientov užívajúcich klopidogrel v akútnej fáze ich AKS. Nárast počtu ventrikulárnych páuz pri tikagrelore, odhalených Holterovým monitorovaním, bol vyšší u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním (*chronic heart failure*, CHF) ako u celkového počtu pacientov v štúdii počas akútnej fázy AKS, avšak nie po 1 mesiaci liečby tikagrelorom alebo v porovnaní s klopidogrelom. Z tejto nerovnováhy však u tejto skupiny pacientov nevyplývali žiadne nežiaduce klinické dôsledky (vrátane synkopy alebo zavedenia kardiostimulátora) (pozri časť 5.1).

Po uvedení lieku na trh sa u pacientov užívajúcich tikagrelor zaznamenali bradyarytmické príhody a AV blokády (pozri časť 4.8), predovšetkým u pacientov s AKS, kde srdcová ischémia a súbežne užívané lieky znižujúce srdcovú frekvenciu alebo ovplyvňujúce vedenie vzruchu na srdci sú potenciálne prispievajúce faktory. Pred úpravou liečby sa má zhodnotiť klinický stav pacienta a súbežná liečba ako potenciálne príčiny.

Pacienti s hypertenziou alebo s anamnézou žalúdočného vredu, vredu dvanástnika, krvácavých stavov alebo liečení antikoagulanciami
Orebriton Duo sa má používať s opatrnosťou v prípadoch hypertenzie a u pacientov s anamnézou žalúdočných alebo dvanástnikových vredov alebo hemoragických epizód, alebo u pacientov, ktorí podstupujú liečbu antikoagulanciami.

Hypersenzitivita
Kyselina acetylsalicylová môže vyvolať bronchospazmus a astmatické záchvaty alebo iné reakcie z precitlivenosti. Rizikovými faktormi sú existujúca astma, senná nádcha, nosové polypy alebo chronické ochorenia dýchacích ciest. To isté platí aj pre pacientov, ktorí vykazujú alergické reakcie na iné látky (napr. kožné reakcie, svrbenie alebo urtikáriu).

Kožné reakcie
V súvislosti s užívaním kyseliny acetylsalicylovej boli zriedkavo hlásené závažné kožné reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (pozri časť 4.8). Liečba liekom Orebriton Duo sa má prerušiť pri prvých príznakoch kožnej vyrážky, lézií slizníc alebo akýchkoľvek iných prejavoch precitlivenosti.

Dyspnoe

U pacientov liečených tikagrelorom bolo hlásené dyspnoe. Dyspnoe je zvyčajne miernej až strednej intenzity a často ustúpi bez potreby ukončenia liečby. Absolútne riziko výskytu dyspnoe pri užívaní Orebritonu Duo môže byť vyššie u pacientov s astmou/chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP). Orebriton Duo sa má používať s opatrnosťou u pacientov s astmou a/alebo CHOCHP v anamnéze. Mechanizmus nie je objasnený. Ak pacient hlási nové, dlhotrvajúce alebo zhoršené dyspnoe, dyspnoe sa má dôkladne vyšetriť a pri neznášanlivosti sa má liečba Orebritonom Duo ukončiť. Pre ďalšie informácie pozri časť 4.8.

Centrálne spánkové apnoe
Po uvedení lieku na trh bolo u pacientov užívajúcich tikagrelor hlásené centrálne spánkové apnoe vrátane Cheynovho-Stokesovho dýchania. Pri podozrení na centrálne spánkové apnoe sa má zvážiť ďalšie klinické zhodnotenie.

Zvýšenie kreatinínu
Počas liečby tikagrelorom sa môžu zvýšiť hladiny kreatinínu. Mechanizmus nie je objasnený. Funkcia obličiek sa má kontrolovať v súlade s bežnou lekárskou praxou. U pacientov s AKS sa tiež odporúča skontrolovať funkciu obličiek jeden mesiac po začatí liečby Orebritonom Duo s venovaním osobitnej pozornosti pacientom vo veku ≥ 75 rokov, pacientom so stredne závažnou/závažnou poruchou funkcie obličiek a pacientom súbežne liečeným blokátorom receptora angiotenzínu (ARB).

Zvýšenie kyseliny močovej
Počas liečby tikagrelorom a kyselinou acetylsalicylovou sa môže objaviť hyperurikémia (pozri časť 4.8). U pacientov s hyperurikémiou alebo dnovou artritídou v anamnéze sa odporúča opatrnosť. Ako preventívne opatrenie je potrebné zabrániť použitiu Orebritonu Duo u pacientov s urátovou nefropatiou.

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)
Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) bola po užívaní tikagreloru hlásená veľmi zriedkavo. Charakterizuje ju trombocytopénia a mikroangiopatická hemolytická anémia sprevádzaná buď neurologickými príznakmi, renálnou dysfunkciou alebo horúčkou. TTP je stav, ktorý je potenciálne fatálny a vyžaduje si okamžitú liečbu vrátane plazmaferézy.

Interferencia s funkčnými testami krvných doštičiek používanými na diagnostiku heparínom indukovanej trombocytopénie (HIT)
V teste heparínom indukovanej aktivácie krvných doštičiek (*heparin induced platelet activation*, HIPA), ktorý sa používa na diagnostiku HIT, protidoštičkový faktor 4/protilátky proti heparínu v sére pacienta aktivujú za prítomnosti heparínu krvné doštičky zdravých darcov. U pacientov, ktorým bol podaný tikagrelor, sa zaznamenali falošne negatívne výsledky funkčného testu krvných doštičiek na HIT (vrátane HIPA testu, a nielen jeho). Súvisí to s inhibíciou $P2Y_{12}$-receptora na krvných doštičkách zdravých darcov v teste spôsobenou tikagrelorom v sére/plazme pacienta. Na interpretáciu funkčných HIT testov krvných doštičiek je potrebná informácia o súbežnej liečbe tikagrelorom.
U pacientov, u ktorých sa vyvinula HIT, je potrebné zhodnotiť pomer prínosu a rizika pri pokračovaní v liečbe Orebritonom Duo, pričom je potrebné vziať do úvahy protrombotický stav HIT a tiež zvýšené riziko krvácania pri súbežnej liečbe antikoagulanciami a Orebritonom Duo.

Starší pacienti
Starší pacienti sú obzvlášť náchylní na nežiaduce účinky NSAID, vrátane kyseliny acetylsalicylovej, najmä na gastrointestinálne krvácanie a perforáciu, ktoré môžu byť fatálne (pozri časť 4.2). V prípade potreby dlhodobej liečby je potrebné pacientov pravidelne monitorovať.

Predčasné ukončenie liečby
Predčasné ukončenie akejkoľvek protidoštičkovej liečby, vrátane Orebritonom Duo, môže viesť k zvýšenému riziku kardiovaskulárnej (KV) smrti, IM (infarkt myokardu) alebo cievnej mozgovej príhody v dôsledku základného ochorenia pacienta. Preto sa treba vyhnúť predčasnému ukončeniu liečby.

Sodík
Orebriton Duo obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka..

## 4.5 Liekové a iné interakcie

Neboli vykonané žiadne interakčné štúdie s liekom Orebriton Duo. Keďže Orebriton Duo obsahuje tikagrelor a kyselinu acetylsalicylovú, môžu sa vyskytnúť akékoľvek interakcie, ktoré boli identifikované pri jednotlivých zložkách.

Tikagrelor je predovšetkým substrátom CYP3A4 a miernym inhibítorom CYP3A4. Tikagrelor je tiež substrátom P-glykoproteínu (P-gp) a slabým inhibítorom P-gp a môže zvyšovať expozíciu substrátom P-gp. Tikagrelor je inhibítor proteínu rezistencie na rakovinu prsníka (*breast cancer resistance protein*, BCRP).

Vplyv liekov a iných produktov na tikagrelor

*Inhibítory CYP3A4*
- Silné inhibítory CYP3A4 – pri súbežnom podávaní ketokonazolu a tikagreloru sa $C_{max}$ tikagreloru zvýšila 2,4-násobne a AUC 7,3-násobne. $C_{max}$ aktívneho metabolitu sa znížila o 89 % a AUC o 56 %. Dá sa predpokladať, že účinky iných silných inhibítorov CYP3A4 (klaritromycín, nefazodón, ritonavir a atazanavir) sú podobné, a preto je súbežné použitie silných inhibítorov CYP3A4 s tikagrelorom kontraindikované (pozri časť 4.3).
- Stredne silné inhibítory CYP3A4 – pri súbežnom podávaní diltiazemu a tikagreloru sa $C_{max}$ tikagreloru zvýšila o 69 % a AUC 2,7-násobne a v prípade aktívneho metabolitu došlo k zníženiu $C_{max}$ o 38 % a AUC ostala nezmenená. Tikagrelor nemal žiadny vplyv na hladiny diltiazemu v plazme. Podobný účinok možno predpokladať aj u iných stredne silných inhibítorov CYP3A4 (napr. amprenavir, aprepitant, erytromycín a flukonazol) a tiež ich možno podávať súbežne s tikagrelorom.
- Pri dennej konzumácii väčšieho množstva grapefruitovej šťavy (3 × 200 ml) sa pozorovalo 2-násobné zvýšenie expozície tikagreloru. Neočakáva sa, že rozsah tejto zvýšenej expozície bude klinicky významný pre väčšinu pacientov.

*Induktory CYP3A4*
Pri súbežnom podávaní rifampicínu a tikagreloru sa $C_{max}$ tikagreloru znížila o 73 % a AUC o 86 %. $C_{max}$ aktívneho metabolitu ostala nezmenená a AUC sa znížila o 46 %. Dá sa predpokladať, že aj ďalšie induktory CYP3A4 (napr. fenytoín, karbamazepín a fenobarbital) znižujú expozíciu tikagreloru. Súbežné podávanie tikagreloru so silnými induktormi CYP3A4 môže znižovať expozíciu a účinnosť tikagreloru, preto sa ich súbežné použitie s tikagrelorom neodporúča.

*Cyklosporín (inhibítor P-gp a CYP3A4)*
Pri súbežnom podávaní cyklosporínu (600 mg) a tikagreloru sa $C_{max}$ tikagreloru zvýšila 2,3-násobne a AUC 2,8-násobne. V prítomnosti cyklosporínu sa AUC aktívneho metabolitu zvýšila o 32 % a $C_{max}$ sa znížila o 15 %.

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa súbežného podávania tikagreloru a ďalších liečiv, ktoré sú tiež silnými inhibítormi P-gp a stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. verapamil, chinidín), ktoré takisto môžu zvyšovať expozíciu tikagreloru. Ak sa takejto kombinácii nie je možné vyhnúť, ich súbežné použitie si vyžaduje opatrnosť.

*Iné*
Klinické štúdie farmakologických interakcií preukázali, že súbežné podávanie tikagreloru s heparínom, enoxaparínom a ASA alebo dezmopresínom v porovnaní s podávaním samotného tikagreloru nemalo žiadny vplyv na farmakokinetiku tikagreloru alebo jeho aktívneho metabolitu, alebo na agregáciu krvných doštičiek indukovanú ADP. Ak je to klinicky indikované, lieky ovplyvňujúce hemostázu sa majú v kombinácii s Orebritonom Duo používať s opatrnosťou.

Oneskorená a znížená expozícia perorálnym inhibítorom $P2Y_{12}$, vrátane tikagreloru a jeho aktívnemu metabolitu, sa pozorovala u pacientov s AKS liečených morfínom (35 % zníženie expozície tikagreloru). Táto interakcia môže súvisieť so zníženou gastrointestinálnou motilitou a vzťahuje sa aj na iné opioidy. Klinický význam nie je známy, ale údaje naznačujú možnosť zníženej účinnosti tikagreloru u pacientov, ktorým sa súbežne podáva tikagrelor a morfín. U pacientov s AKS, u ktorých nie je možné prerušiť podávanie morfínu a rýchla inhibícia $P2Y_{12}$ sa považuje za nevyhnutnú, sa môže zvážiť použitie parenterálneho inhibítora $P2Y_{12}$.

Vplyv tikagreloru na iné lieky

*Lieky metabolizované prostredníctvom CYP3A4*

- *Simvastatín* – pri súbežnom podávaní tikagreloru a simvastatínu sa $C_{max}$ simvastatínu zvýšila o 81 % a AUC o 56 %, $C_{max}$ kyseliny simvastatínovej sa zvýšila o 64 % a AUC o 52 %, v niektorých jednotlivých prípadoch boli zvýšenia 2- až 3-násobné. Súbežné podávanie tikagreloru so simvastatínom v dávkach vyšších ako 40 mg denne môže spôsobiť nežiaduce reakcie simvastatínu a potenciálny prínos tejto kombinácie je potrebné zvážiť. Simvastatín nemal žiadny vplyv na hladiny tikagreloru v plazme. Tikagrelor môže mať podobný účinok na lovastatín. Súbežné použitie Orebritonu Duo so simvastatínom alebo lovastatínom v dávkach vyšších ako 40 mg sa neodporúča.
- *Atorvastatin* – pri súbežnom podávaní atorvastatínu a tikagreloru sa $C_{max}$ kyseliny atorvastatínovej zvýšila o 23 % a AUC o 36 %. Podobné zvýšenia AUC a $C_{max}$ sa pozorovali u všetkých metabolitov kyseliny atorvastatínovej. Tieto zvýšenia sa nepovažujú za klinicky významné.
- Podobný účinok na iné statíny metabolizované prostredníctvom CYP3A4 nemožno vylúčiť. U pacientov dostávajúcich tikagrelor v štúdii PLATO, ktorí užívali rôzne statíny, nevznikli v súvislosti s bezpečnosťou statínov žiadne obavy u 93 % pacientov v kohorte štúdie PLATO užívajúcej tieto lieky.

Tikagrelor je miernym inhibítorom CYP3A4. Súbežné podávanie Orebritonu Duo a substrátov CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom (napr. cisaprid alebo námeľové alkaloidy) sa neodporúča, keďže tikagrelor môže zvyšovať expozíciu týchto liekov.

*Substráty P-gp (vrátane digoxínu, cyklosporínu)*
Pri súbežnom podávaní tikagreloru sa $C_{max}$ digoxínu zvýšila o 75 % a AUC o 28 %. Priemerné minimálne hladiny digoxínu sa pri súbežnom podávaní s tikagrelorom zvýšili približne o 30 %, v niektorých jednotlivých prípadoch maximálne až na 2-násobok. V prítomnosti digoxínu nebola ovplyvnená $C_{max}$ a AUC tikagreloru a jeho aktívneho metabolitu. Pri podávaní P-gp-dependentných liečiv s úzkym terapeutickým indexom, ako je digoxín, súbežne s tikagrelorom sa preto odporúča náležité klinické a/alebo laboratórne monitorovanie.

Nebol pozorovaný žiadny vplyv tikagreloru na hladinu cyklosporínu v krvi. Vplyv tikagreloru na ďalšie substráty P-gp sa neskúmal.

*Lieky metabolizované prostredníctvom CYP2C9*
Súbežné podávanie tikagreloru a tolbutamidu neviedlo k žiadnym zmenám plazmatických hladín žiadneho z liekov, čo naznačuje, že tikagrelor nie je inhibítorom CYP2C9 a nie je pravdepodobné, že by spôsoboval zmeny v metabolizme sprostredkovanom CYP2C9 u liečiv, akými sú warfarín a tolbutamid.

*Rosuvastatín (BCRP substrát)*
Ukázalo sa, že tikagrelor zvyšuje $C_{max}$ rosuvastatínu približne 2,5-násobne a AUC približne 2,4-násobne, čo môže viesť k zvýšenému riziku myopatie, vrátane rabdomyolýzy. Je potrebné zvážiť prínosy prevencie závažných nežiaducich kardiovaskulárnych príhod použitím rosuvastatínu v porovnaní s rizikami zvýšených plazmatických koncentrácií rosuvastatínu.

*Perorálne kontraceptíva*

Pri súbežnom podávaní tikagreloru a levonorgestrelu a etinylestradiolu sa expozícia etinylestradiolu zvýšila približne o 20 %, ale k zmenám vo farmakokinetike levonorgestrelu nedošlo. Pri súbežnom podávaní levonorgestrelu a etinylestradiolu s tikagrelorom sa nepredpokladá žiadny klinicky významný vplyv na účinnosť perorálnych kontraceptív.

*Lieky, o ktorých je známe, že vyvolávajú bradykardiu*
Pri súbežnom podávaní Orebritonu Duo s liekmi, o ktorých je známe, že vyvolávajú bradykardiu, je potrebná opatrnosť vzhľadom na pozorované prípady zväčša asymptomatickej ventrikulárnej pauzy a bradykardie (pozri časť 4.4). V štúdii PLATO sa však po súbežnom podaní s jedným alebo viacerými liekmi, o ktorých je známe, že vyvolávajú bradykardiu (napr. 96 % betablokátory, 33 % blokátory kalciových kanálov diltiazem a verapamil a 4 % digoxín) nepozorovali žiadne klinicky významné nežiaduce reakcie.

*Ďalšia súbežná liečba*
V klinických štúdiách sa tikagrelor bežne podával spolu s inhibítormi protónovej pumpy, statínmi, betablokátormi, inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) a s blokátormi receptorov angiotenzínu dlhodobo, ak si to súbežné ochorenia vyžadovali a tiež s heparínom, nízkomolekulovým heparínom a intravenóznymi inhibítormi GpIIb/IIIa pri krátkodobom podávaní (pozri časť 5.1). Nepozorovali sa žiadne klinicky významné nežiaduce interakcie s týmito liekmi.

Súbežné podávanie tikagreloru s heparínom, enoxaparínom alebo dezmopresínom nemalo žiadny vplyv na aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT), aktivovaný koagulačný čas (ACT) alebo na testy faktora Xa. Pri súbežnom podávaní Orebritonu Duo s liekmi, o ktorých je známe, že ovplyvňujú hemostázu, je však potrebné postupovať s opatrnosťou pre možné farmakodynamické interakcie.

Vzhľadom na hlásenia abnormalít kožného krvácania pri SSRI (napr. paroxetín, sertralín a citalopram) sa pri súbežnom podávaní SSRI s tikagrelorom odporúča opatrnosť, pretože to môže zvýšiť riziko krvácania.

Vplyv liekov na kyselinu acetylsalicylovú

*Ibuprofén*
Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže pri súbežnom podaní inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu krvných doštičiek. Vzhľadom na obmedzenia týchto údajov a neistotu pri extrapolácii *ex vivo* výsledkov na klinickú situáciu nie je možné vyvodiť jednoznačné závery pri pravidelnom užívaní ibuprofénu. Pri príležitostnom užívaní ibuprofénu sa nepredpokladá žiadny klinicky významný účinok (pozri časť 5.1).

*Metamizol*
Metamizol môže pri súbežnom užívaní s kyselinou acetylsalicylovou znížiť jej účinok na agregáciu krvných doštičiek. Preto sa má táto kombinácia liečiv používať s opatrnosťou u pacientov užívajúcich nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej kvôli kardioprotekcii.

*Antacidá*
Vylučovanie kyseliny acetylsalicylovej sa zvyšuje pri alkalickom pH moču, ktoré môže byť vyvolané niektorými antacidami.

Vplyv kyseliny acetylsalicylovej na iné lieky

*Metotrexát*
*(dávky > 15 mg/týždeň):*
Kombinované podávanie metotrexátu a kyseliny acetylsalicylovej zvyšuje hematologickú toxicitu metotrexátu v dôsledku zníženého renálneho klírensu metotrexátu spôsobeného kyselinou acetylsalicylovou. Preto je súbežné podávanie metotrexátu (pri dávkach >15 mg/týždeň) s kyselinou acetylsalicylovou kontraindikované (pozri časť 4.3).

*(dávky <15 mg/týždeň):*
Súbežné podávanie metotrexátu a kyseliny acetylsalicylovej môže zvýšiť hematologickú toxicitu metotrexátu v dôsledku zníženého renálneho klírensu metotrexátu spôsobeného kyselinou acetylsalicylovou. Počas prvých týždňov kombinovanej liečby sa odporúča týždenné sledovanie krvného obrazu. Zvýšené monitorovanie je potrebné aj pri miernej poruche funkcie obličiek, ako aj u starších pacientov.

*Urikozurické látky, napr. probenecid*
Salicyláty rušia účinok probenecidu. Tejto kombinácii je potrebné sa vyhnúť.

*Antikoagulanciá, napr. kumarín, heparín, warfarín*
Zvýšené riziko krvácania v dôsledku inhibície funkcie trombocytov, poškodenia duodenálnej sliznice a vytlačenia perorálnych antikoagulancií z väzbových miest na plazmatické proteíny. Čas krvácania sa má monitorovať (pozri časť 4.4).

*Antiagregačné látky (napr. klopidogrel a dipyridamol) a selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI; ako je sertralín alebo paroxetín)*
Zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4).

*Antidiabetiká, napr. deriváty sulfonylmočoviny*
Salicyláty môžu zvýšiť hypoglykemický účinok derivátov sulfonylmočoviny.

*Digoxín a lítium*
Kyselina acetylsalicylová zhoršuje renálne vylučovanie digoxínu a lítia, čo vedie k zvýšeným plazmatickým koncentráciám. Pri začatí a ukončení liečby kyselinou acetylsalicylovou sa odporúča monitorovanie plazmatických koncentrácií digoxínu a lítia. Môže byť potrebná úprava dávky.

*Diuretiká a antihypertenzíva*
NSAID môžu znižovať antihypertenzívne účinky diuretík a iných antihypertenzív. Rovnako ako pri iných NSAID, súbežné podávanie s ACE inhibítormi zvyšuje riziko akútnej renálnej insuficiencie. Diuretiká: Riziko akútneho renálneho zlyhania v dôsledku zníženej glomerulárnej filtrácie prostredníctvom zníženej syntézy renálnych prostaglandínov. Odporúča sa hydratácia pacienta a monitorovanie renálnych funkcií na začiatku liečby.

*Inhibítory karboanhydrázy (acetazolamid)*
Môže viesť k závažnej acidóze a zvýšenej toxicite centrálneho nervového systému.

*Systémové kortikosteroidy*
Riziko gastrointestinálnej ulcerácie a krvácania sa môže zvýšiť pri súbežnom podávaní kyseliny acetylsalicylovej a kortikosteroidov (pozri časť 4.4).

*Iné NSAID*
Zvýšené riziko ulcerácií a gastrointestinálneho krvácania v dôsledku synergických účinkov.

*Cyklosporín, tacrolimus*
Súbežné užívanie NSAID a cyklosporínu alebo takrolimu môže zvýšiť nefrotoxický účinok cyklosporínu a takrolimu. V prípade súbežného užívania týchto látok a kyseliny acetylsalicylovej sa má monitorovať funkcia obličiek.

Alkohol
Súbežné užívanie alkoholu a kyseliny acetylsalicylovej zvyšuje riziko gastrointestinálneho krvácania.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku
Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby Orebritonom Duo používať vhodné antikoncepčné metódy na zabránenie gravidity.

Gravidita
Bezpečnosť a účinnosť Orebritonu Duo nebola u tehotných žien stanovená.

Klinické štúdie naznačujú, že dávky kyseliny acetylsalicylovej do 100 mg/deň na obmedzené použitie v pôrodníctve, ktoré si vyžadujú špecializované monitorovanie, sa javia ako bezpečné. Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití tikagreloru u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu po podaní tikagreloru (pozri časť 5.3).

Preto sa Orebriton Duo neodporúča užívať počas gravidity.

Dojčenie
Bezpečnosť a účinnosť lieku Orebriton Duo nebola u dojčiacich žien stanovená.

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie tikagreloru a kyseliny acetylsalicylovej a ich aktívnych metabolitov do mlieka (pozri časť 5.3). Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu Orebritonom Duo sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita
Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie s Orebritonom Duo u ľudí s cieľom vyhodnotiť vplyv na plodnosť. Tikagrelor nemal žiadny vplyv na fertilitu samcov alebo samíc zvierat (pozri časť 5.3).

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Orebriton Duo nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas liečby tikagrelorom boli hlásené závraty a zmätenosť. Pacienti, u ktorých sa objavia tieto príznaky, preto nesmú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

## 4.8 Nežiaduce účinky

S liekom Orebriton Duo neboli vykonané žiadne terapeutické klinické štúdie, avšak bioekvivalencia Orebritonu Duo so súbežne podávaným tikagrelorom a kyselinou acetylsalicylovou bola preukázaná vo FK/FD klinickom skúšaní (klinické skúšanie PAO-P8-766) (pozri časti 5.1 a 5.2).

Súhrn bezpečnostného profilu
Nežiaduce reakcie hlásené pre Orebriton Duo počas klinického skúšania PAO-P8-766 boli v súlade so známymi bezpečnostnými profilmi tikagreloru a kyseliny acetylsalicylovej, keď sa podávali ako samostatné lieky.
V tejto štúdii dostávalo Orebriton Duo 74 zdravých účastníkov a najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli zápcha (16,7 %), bolesť hlavy (9,5 %) a epistaxa (9,5 %).

*Tikagrelor*

Bezpečnostný profil tikagreloru sa hodnotil v rozsiahlom skúšaní fázy 3 (PLATO), ktoré zahŕňalo viac ako 18 000 pacientov (pozri časť 5.1).

V štúdii PLATO bol pri tikagrelore vyšší výskyt pacientov, ktorí ukončili liečbu pre nežiaduce udalosti, ako pri klopidogrele (7,4 % oproti 5,4 %). Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami u pacientov liečených tikagrelorom boli krvácanie a dyspnoe (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli identifikované v klinických štúdiách alebo boli hlásené po uvedení tikagreloru a kyseliny acetylsalicylovej na trh, buď v monoterapii alebo v kombinácii (tabuľka 1).

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa tried orgánových systémov (TOS) MedDRA. V rámci každej TOS sú nežiaduce reakcie usporiadané podľa kategórie frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované podľa nasledovných pravidiel: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

**Tabuľka 1 – Nežiaduce reakcie podľa frekvencie a triedy orgánových systémov (TOS)**

| TOS | Veľmi časté | Časté | Menej časté | Zriedkavé | Neznáme |
|---|---|---|---|---|---|
| *Benígne, malígne a nešpecifikované novotvary (vrátane cýst a polypov)* | | | krvácanie nádoru[a] | | |
| *Poruchy krvi a lymfatického systému* | krvácanie v dôsledku poruchy krvi[b] | zvýšená tendencia ku krvácaniu[n] | | trombocytopénia[n], granulocytóza[n], aplastická anémia[n] | trombotická trombocytopenická purpura[c], predĺžený čas krvácania[n], anémia z nedostatku železa[n] |
| *Poruchy imunitného systému* | | | precitlivenosť vrátane angioedému[c] | alergický edém[n], anafylaktické reakcie vrátane šoku[n] | |
| *Poruchy metabolizmu a výživy* | hyperurikémia[d] | dna/dnavá artritída | | | |
| *Psychiatrické poruchy* | | | zmätenosť | | |
| *Poruchy nervového systému* | | závrat, synkopa, bolesť hlavy | intrakraniálne krvácanie[m] | | |
| *Poruchy oka* | | | krvácanie do oka[e] | | |
| *Poruchy ucha a labyrintu* | | vertigo | krvácanie do ucha | | zhoršenie sluchu[n], tinitus[n] |
| *Poruchy srdca a srdcovej činnosti* | | | | | bradyarytmia, AV blokáda[c] |
| *Poruchy ciev* | | hypotenzia | | hemoragická vaskulitída[n] | |
| *Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína* | dyspnoe | krvácanie do dýchacích ciest[f] | rinitída[n] | bronchospazmus[n], astmatické záchvaty[n] | |
| *Poruchy gastrointestinálneho traktu* | | gastrointestinálne krvácanie[g], hnačka, nauzea, dyspepsia, zápcha | retroperitoneálne krvácanie | závažné gastrointestinálne krvácanie[n], vracanie[n] | žalúdočné alebo dvanástnikové vredy a perforácia[n] |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| *Poruchy pečene a žlčových ciest* | | | | | hepatálna insuficiencia[n] |
| *Poruchy kože a podkožného tkaniva* | | podkožné alebo kožné krvácanie[h], vyrážka, pruritus | urtikária[n] | Stevensov-Johnsonov syndróm[n], Lyellov syndróm[n], purpura[n], nodózny erytém[n], multiformný erytém[n] | |
| *Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva* | | | krvácanie do svalu[i] | | |
| *Poruchy obličiek a močových ciest* | | krvácanie do močových ciest[j] | | | porucha funkcie obličiek[n], zadržiavanie soli a vody[n] |
| *Poruchy reprodukčného systému a prsníkov* | | | krvácanie do reprodukčného systému[k] | menorágia | |
| *Laboratórne a funkčné vyšetrenia* | | zvýšený kreatinín v krvi[d] | | | |
| *Poranenia, otravy a komplikácie pri zákroku* | | krvácanie po zákroku, poúrazové krvácanie[l] | | | |

[a] napr. krvácanie z nádoru močového mechúra, nádoru žalúdka, nádoru hrubého čreva

[b] napr. zvýšený sklon k tvorbe krvných podliatin, spontánny hematóm, hemoragická diatéza

[c] Identifikované v období po uvedení tikagreloru na trh podávaného súbežne s kyselinou acetylsalicylovou.

[d] Frekvencie odvodené z laboratórnych pozorovaní (Zvýšenia kyseliny močovej na > horná hranica normálu oproti východiskovej hodnote nižšej alebo v rámci referenčného rozmedzia. Zvýšenia kreatinínu > 50 % oproti východiskovej hodnote.), a nie neprepočítané frekvencie hlásených nežiaducich udalostí.

[e] napr. krvácanie do spojovky, sietnice, krvácanie do oka

[f] napr. epistaxa, hemoptýza

[g] napr. krvácanie ďasien, rektálne krvácanie, krvácanie žalúdkového vredu

[h] napr. ekchymóza, krvácanie do kože, petechie

[i] napr. hemartróza, krvácanie do svalu

[j] napr. hematúria, hemoragická cystitída

[k] napr. vaginálne krvácanie, hematospermia, postmenopauzálne krvácanie

[l] napr. kontúzia, poúrazový hematóm, poúrazové krvácanie

[m] napr. spontánne, súvisiace s liečebným postupom alebo traumatické intrakraniálne krvácanie

[n] pozorované pri monoterapii kyselinou acetylsalicylovou

Opis vybraných nežiaducich reakcií

*Krvácanie*

*Zistenia týkajúce sa krvácania v štúdii PLATO*

V tabuľke 2 sú uvedené celkové výsledky miery krvácania v štúdii PLATO.

**Tabuľka 2 – Analýza všetkých krvácavých príhod, Kaplanov-Meierov odhad v 12.mesiaci (štúdia PLATO)**

| | **tikagrelor 90 mg dvakrát denne N = 9 235** | **klopidogrel N = 9 186** | ***p*-hodnota*** |
|---|---|---|---|
| Veľké krvácania podľa PLATO celkovo | 11,6 | 11,2 | 0,4336 |
| Veľké fatálne/život ohrozujúce krvácania podľa PLATO | 5,8 | 5,8 | 0,6988 |
| Veľké krvácania podľa PLATO nesúvisiace s CABG | 4,5 | 3,8 | 0,0264 |
| Veľké krvácania podľa PLATO nesúvisiace s liečebným postupom | 3,1 | 2,3 | 0,0058 |
| Veľké + malé krvácania podľa PLATO celkovo | 16,1 | 14,6 | 0,0084 |
| Veľké + malé krvácania podľa PLATO nesúvisiace s liečebným postupom | 5,9 | 4,3 | < 0,0001 |
| Veľké krvácania definované podľa kritérií TIMI | 7,9 | 7,7 | 0,5669 |
| Veľké + malé krvácania definované podľa kritérií TIMI | 11,4 | 10,9 | 0,3272 |

**Definície kategórií krvácania:**
**Veľké fatálne/život ohrozujúce krvácanie:** Klinicky zjavné krvácanie s poklesom hemoglobínu o viac ako 50 g/l alebo s transfúziou ≥ 4 jednotiek erytrocytov; alebo fatálne; alebo intrakraniálne; alebo intraperikardiálne krvácanie s tamponádou srdca; alebo hypovolemickým šokom alebo ťažkou hypotenziou vyžadujúcou si podanie vazopresorov alebo chirurgickú intervenciu.
**Veľké iné:** Klinicky zjavné krvácanie s poklesom hemoglobínu o 30 − 50 g/l alebo s transfúziou 2 − 3 jednotiek erytrocytov; alebo významne vysiľujúce krvácanie.
**Malé krvácanie:** Vyžaduje si lekársky zásah na zastavenie alebo zvládnutie krvácania.
**Veľké krvácanie podľa TIMI:** Klinicky zjavné krvácanie s poklesom hemoglobínu o > 50 g/l alebo intrakraniálne krvácanie.
**Malé krvácanie podľa TIMI:** Klinicky zjavné krvácanie s poklesom hemoglobínu o 30 − 50 g/l.
**p*-hodnota vypočítaná na základe Coxovho modelu proporcionálneho rizika s liečebnou skupinou ako jedinou vysvetľujúcou premennou.

Tikagrelor a klopidogrel sa neodlišovali vo výskyte veľkého fatálneho/život ohrozujúceho krvácania podľa definície PLATO, veľkého krvácania podľa definície PLATO celkovo, veľkého krvácania podľa kritérií TIMI alebo malého krvácania podľa kritérií TIMI (tabuľka 2). V porovnaní s klopidogrelom sa však pri tikagrelore vyskytlo viac veľkých a malých krvácaní podľa definície PLATO. Niekoľko pacientov v štúdii PLATO malo fatálne krvácania: 20 (0,2 %) pri tikagrelore a 23 (0,3 %) pri klopidogrele (pozri časť 4.4).

Vek, pohlavie, hmotnosť, rasa, geografické územie, súbežné ochorenia, súbežná liečba a anamnéza pacienta, vrátane prekonanej cievnej mozgovej príhody alebo prekonaného prechodného ischemického záchvatu, neboli prediktívne z hľadiska celkového výskytu krvácaní, ani z hľadiska výskytu veľkého krvácania podľa definície PLATO nesúvisiaceho s liečebným postupom. Preto pre žiaden podtyp krvácania nebola konkrétna skupina identifikovaná ako riziková.

Krvácanie súvisiace s CABG:
V štúdii PLATO sa u 42 % z 1 584 pacientov (12 % kohorty), ktorí podstúpili koronárny artériový by–pass (CABG), vyskytlo veľké fatálne/život ohrozujúce krvácanie podľa definície PLATO bez rozdielu medzi liečebnými skupinami. Fatálne krvácanie súvisiace s CABG sa vyskytlo v každej liečebnej skupine u 6 pacientov (pozri časť 4.4).

Krvácanie nesúvisiace s CABG a krvácanie nesúvisiace s liečebným postupom:
Tikagrelor a klopidogrel sa neodlišovali vo výskyte veľkého fatálneho/život ohrozujúceho krvácania nesúvisiaceho s CABG podľa definície PLATO, ale výskyt veľkého krvácania podľa definície PLATO celkovo, veľkého krvácania podľa kritérií TIMI a výskyt veľkého a malého krvácania podľa kritérií TIMI bol častejší pri tikagrelore. Rovnako, po vylúčení všetkých krvácaní súvisiacich s liečebným postupom, sa viac krvácaní vyskytlo pri tikagrelore ako pri klopidogrele (tabuľka 2). Ukončenie liečby

pre krvácanie nesúvisiace s liečebným postupom bolo častejšie pri tikagrelore (2,9 %) ako pri klopidogrele (1,2 %; p < 0,001).

Intrakraniálne krvácanie:
V skupine s tikagrelorom sa vyskytlo viac intrakraniálnych krvácaní nesúvisiacich s liečebným postupom (n = 27 krvácaní u 26 pacientov, 0,3 %) ako v skupine s klopidogrelom (n = 14 krvácaní, 0,2 %), z ktorých bolo fatálnych 11 v skupine s tikagrelorom a 1 v skupine s klopidogrelom.
V celkovom výskyte fatálnych krvácaní nebol žiadny rozdiel.

*Dyspnoe*
Pacienti liečení tikagrelorom hlásili dyspnoe, pocit sťaženého dýchania. V štúdii PLATO hlásili nežiaduce udalosti týkajúce sa dyspnoe (dyspnoe, kľudové dyspnoe, námahové dyspnoe, paroxyzmálne nočné dyspnoe a nočné dyspnoe) u 13,8 % pacientov liečených s tikagrelorom a u 7,8 % pacientov liečených s klopidogrelom. V štúdii PLATO u 2,2 % pacientov užívajúcich tikagrelor a u 0,6 % pacientov užívajúcich klopidogrel skúšajúci považovali dyspnoe za príčinne súvisiace s liečbou a málo prípadov bolo závažných (0,14 % tikagrelor; 0,02 % klopidogrel) (pozri časť 4.4). Väčšina hlásených príznakov dyspnoe bola miernej až stredne závažnej intenzity a väčšinou sa hlásili ako jedna epizóda krátko po začatí liečby.

V porovnaní s klopidogrelom bolo u pacientov s astmou/CHOCHP, ktorí boli liečení tikagrelorom, zvýšené riziko výskytu nezávažného dyspnoe (3,29 % v prípade tikagreloru oproti 0,53 % v prípade klopidogrelu) a závažného dyspnoe (0,38 % v prípade tikagreloru oproti 0,0 % v prípade klopidogrelu). V absolútnom vyjadrení bolo toto riziko vyššie ako v celej populácii pacientov v štúdii PLATO. Tikagrelor sa musí užívať s opatrnosťou u pacientov s anamnézou astmy a/alebo CHOCHP (pozri časť 4.4).

Približne 30 % všetkých prípadov dyspnoe sa upravilo v priebehu 7 dní. Štúdie PLATO sa zúčastnili pacienti s kongestívnym srdcovým zlyhávaním, CHOCHP alebo astmou pred začatím skúšania; títo pacienti a starší pacienti hlásili najčastejšie dyspnoe. Kvôli dyspnoe sa liečba tikagrelorom ukončila u 0,9 % pacientov a liečba klopidogrelom u 0,1 % pacientov. Vyšší výskyt dyspnoe pri tikagrelore nesúvisí s novým alebo zhoršujúcim sa srdcovým alebo pľúcnym ochorením (pozri časť 4.4). Tikagrelor nemá vplyv na výsledky testov funkcie pľúc.

*Vyšetrenia*
Zvýšenie hladiny kyseliny močovej: V štúdii PLATO došlo k zvýšeniu kyseliny močovej v sére nad hornú hranicu normálu u 22 % pacientov dostávajúcich tikagrelor v porovnaní s 13 % pacientov dostávajúcich klopidogrel. V štúdii PLATO bola frekvencia dnavej artritídy 0,2 % pri tikagrelore oproti 0,1 % pri klopidogrele.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## 4.9 Predávkovanie

*Tikagrelor*

Tikagrelor je v jednorazových dávkach až do 900 mg dobre znášaný. Gastrointestinálna toxicita bola limitujúcim faktorom dávky v štúdii zameranej na zvyšovanie jednorazovej dávky. Iné klinicky významné nežiaduce reakcie, ktoré sa môžu vyskytnúť pri predávkovaní, zahŕňajú dyspnoe a ventrikulárne pauzy (pozri časť 4.8).

V prípade predávkovania sa môžu objaviť vyššie uvedené potenciálne nežiaduce reakcie a je potrebné zvážiť monitorovanie EKG.

V súčasnosti nie je známe žiadne antidotum na zvrátenie účinkov tikagreloru a tikagrelor nie je

dialyzovateľný (pozri časť 5.2). Liečba predávkovania sa má riadiť miestnou štandardnou lekárskou praxou. Predpokladaným účinkom nadmerných dávok tikagreloru je predĺžené trvanie rizika krvácania, ktoré súvisí s inhibíciou krvných doštičiek. Transfúzia krvných doštičiek pravdepodobne nepredstavuje klinický prínos pre pacientov s krvácaním (pozri časť 4.4). Ak dôjde ku krvácaniu, je potrebné prijať ďalšie príslušné podporné opatrenia.

*Kyselina acetylsalicylová*

Hoci existujú značné interindividuálne rozdiely, možno predpokladať, že toxická dávka je približne 200 mg/kg u dospelých a 100 mg/kg u detí. Letálna dávka kyseliny acetylsalicylovej je 25 − 30 gramov. Plazmatická koncentrácia salicylátov nad 300 mg/l upozorňuje na intoxikáciu. Plazmatická koncentrácia nad 500 mg/l u dospelých a 300 mg/l u detí spôsobuje vo všeobecnosti závažnú toxicitu. Predávkovanie môže byť škodlivé pre starších pacientov a najmä pre malé deti (terapeutické predávkovanie alebo časté náhodné intoxikácie môžu byť smrteľné).

Príznaky stredne závažnej intoxikácie
Tinitus, poruchy sluchu, bolesť hlavy, závraty, zmätenosť a gastrointestinálne príznaky (nauzea, vracanie a bolesť brucha).

Príznaky závažnej intoxikácie
Príznaky súvisia so závažnou poruchou acidobázickej rovnováhy. Počiatočná hyperventilácia vedie k respiračnej alkalóze. Tlmivý účinok na dýchacie centrum následne vedie k respiračnej acidóze. Metabolická acidóza tiež vzniká v dôsledku prítomnosti salicylátov.
Vzhľadom k tomu, že u mladších detí sa zvyčajne spozoruje až vyššie štádium predávkovania, obvykle už dosiahli stav acidózy.
Taktiež sa môžu vyskytnúť nasledujúce príznaky: hypertermia a perspirácia, vedúce k dehydratácii, nepokoj, kŕče, halucinácie a hypoglykémia. Depresia nervového systému môže viesť ku kóme, kardiovaskulárnemu kolapsu alebo zástave dýchania.

Liečba predávkovania
V prípade použitia toxickej dávky je nevyhnutná hospitalizácia. Pri stredne závažnej intoxikácii je potrebné vyvolať vracanie.
Ak to zlyhá, je potrebné sa pokúsiť o výplach žalúdka počas prvej hodiny po požití väčšieho množstva lieku. Potom podajte aktívne uhlie (adsorbent) a síran sodný (laxatívum).
Aktívne uhlie sa môže podať ako jednorazová dávka (50 g pre dospelého, 1 g/kg telesnej hmotnosti pre dieťa do 12 rokov).
Alkalizácia moču (250 mmol hydrogénuhličitanu sodného ($NaHCO_3$) počas 3 hodín) je indikovaná počas monitorovania pH moču. Hemodialýza sa uprednostňuje pri závažnej intoxikácii. Liečba iných príznakov intoxikácie je symptomatická.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiagreganciá trombocytov okrem heparínu, ATC kód: B01AC30

Orebriton Duo kombinuje dve antitrombotické látky na prevenciu aterotrombotických príhod.

Mechanizmus účinku

*Tikagrelor*

Tikagrelor je liečivo patriace podľa chemickej štruktúry do skupiny cyklopentyltriazolopyrimidínov (CPTP). Je to perorálny, priamo pôsobiaci, selektívny, reverzibilný antagonista $P2Y_{12}$ receptora, ktorý zabraňuje aktivácii a agregácii doštičiek závislej na $P2Y_{12}$ sprostredkovanej ADP. Tikagrelor nezabraňuje väzbe ADP, ale po naviazaní na receptor $P2Y_{12}$ zabraňuje signálnej transdukcii

indukovanej ADP. Vzhľadom na to, že krvné doštičky sa podieľajú na vzniku a/alebo vývoji trombotických komplikácií aterosklerotických ochorení, preukázalo sa, že inhibícia funkcie krvných doštičiek znižuje riziko kardiovaskulárnych príhod, ako je smrť, IM alebo cievna mozgová príhoda.

Tikagrelor tiež zvyšuje lokálne hladiny endogénneho adenozínu inhibíciou rovnovážnych nukleozidových transportérov-1 (ENT-1).
Zistilo sa, že tikagrelor u zdravých dobrovoľníkov a pacientov s AKS zvýrazňuje nasledujúce účinky indukované adenozínom: vazodilatácia (meraná zvýšením koronárneho prietoku krvi u zdravých dobrovoľníkov a pacientov s AKS; bolesť hlavy), inhibícia funkcie krvných doštičiek (v celej ľudskej krvi *in vitro*) a dyspnoe. Súvislosť medzi pozorovanými zvýšeniami adenozínu a klinickými výsledkami (napr. morbidita-mortalita) však nebola jasne vysvetlená.

*Kyselina acetylsalicylová*

Kyselina acetylsalicylová inhibuje aktiváciu krvných doštičiek: blokovaním cyklooxygenázy krvných doštičiek acetyláciou inhibuje syntézu tromboxánu $A_2$, fyziologickej aktivačnej látky uvoľňovanej krvnými doštičkami, ktorá by mohla zohrávať úlohu pri komplikáciách ateromatóznych lézií. Inhibícia syntézy $TxA_2$ je ireverzibilná, pretože krvné doštičky, ktoré nemajú jadro, nie sú schopné (kvôli nedostatku schopnosti syntézy proteínov) syntetizovať novú cyklooxygenázu, ktorá bola acetylovaná kyselinou acetylsalicylovou.

Opakované dávky od 20 do 325 mg zahŕňajú inhibíciu enzymatickej aktivity od 30 do 95 %. Vzhľadom na ireverzibilnú povahu väzby účinok pretrváva počas celej životnosti krvnej doštičky (7 – 10 dní). Inhibičný účinok sa počas dlhodobej liečby nevyčerpá a po obnove krvných doštičiek 24 až 48 hodín po prerušení liečby sa enzymatická aktivita postupne začne obnovovať.
Kyselina acetylsalicylová predlžuje čas krvácania v priemere približne o 50 až 100 %, ale môžu sa vyskytnúť individuálne odchýlky.

Farmakodynamické účinky

*Nástup účinku*
Tikagrelor u pacientov so stabilnou koronárnou artériovou chorobou (*coronary artery disease*, CAD) užívajúcich ASA vykazuje rýchly nástup farmakologického účinku, čo sa preukázalo priemernou inhibíciou agregácie krvných doštičiek (*inhibition of platelet aggregation,* IPA) tikagrelorom približne 41 % po 0,5 hodiny od podania nárazovej dávky 180 mg, s maximálnym účinkom na IPA 89 % po 2 – 4 hodinách od podania dávky a tento účinok pretrvával 2 – 8 hodín. U 90 % pacientov bol finálny rozsah IPA po 2 hodinách od podania dávky > 70 %.

*Odznievanie účinku*
Pri plánovanom zákroku CABG existuje zvýšené riziko krvácania pre tikagrelor oproti klopidogrelu, pokiaľ je liečba ukončená v kratšej dobe ako 96 hodín pred zákrokom.

*Údaje týkajúce sa prechodu na inú liečbu*
Prechod z liečby klopidogrelom v dávke 75 mg na tikagrelor v dávke 90 mg dvakrát denne má za následok absolútne zvýšenie IPA o 26,4 % a prechod z liečby tikagrelorom na klopidogrel má za následok absolútne zníženie IPA o 24,5 %. Pacienti môžu prejsť z liečby klopidogrelom na tikagrelor bez akéhokoľvek prerušenia protidoštičkového účinku (pozri časť 4.2).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Neuskutočnili sa žiadne terapeutické klinické skúšania s liekom Orebriton Duo, preukázala sa však bioekvivalentnosť lieku Orebriton Duo pri súbežnom podávaní tikagreloru a kyseliny acetylsalicylovej (klinické skúšanie PAO-P8-766) (farmakokinetické parametre pozri v časti 5.2). Preukázanie farmakodynamického účinku lieku Orebriton Duo bolo založené na náhradnom markeri, a to inhibícii syntézy tromboxánu $B_2$ ($TxB_2$), ktorý sa považuje za všeobecne akceptovanú náhradu pre agregáciu krvných doštičiek a tiež pre účinnosť v sekundárnej prevencii kardiovaskulárnych príhod.

FD ekvivalentnosť lieku Orebriton Duo pri súbežne podávaných tabletách tikagreloru a kyseliny acetylsalicylovej (klinické skúšanie PAO-P8-766)

Primárnym farmakodynamickým (FD) cieľom tejto štúdie bolo preukázať ekvivalentnosť po opakovanom perorálnom podaní dávok medzi liekom Orebriton Duo a individuálnou tabletou kyseliny acetylsalicylovej podávanej súbežne s tikagrelorom, a to na základe hladiny náhradného markera – tromboxánu $B_2$ ($TxB_2$). V tomto skúšaní bolo 42 zdravých osôb liečených testovaným liekom (1× Orebriton Duo) podávaným dvakrát denne (s odstupom približne 12 hodín) počas 8 po sebe nasledujúcich dní (celkovo 16 podaní). 42 zdravých osôb (vrátane 10 obéznych) bolo liečených referenčným liekom-1 (1× filmom obalená tableta s 90 mg tikagreloru) podávaným dvakrát denne počas 8 po sebe nasledujúcich dní, ráno a večer (s odstupom približne 12 hodín), celkovo 16 podaní a referenčným liekom-2 (1× tableta so 100 mg kyseliny acetylsalicylovej ) podávaným jedenkrát denne ráno počas 8 po sebe nasledujúcich dní, celkovo 8 podaní. Pri rannom podávaní liekov sa referenčný liek-1 a referenčný liek-2 podávali súčasne.

Po 8 po sebe nasledujúcich dňoch sa odhadli nasledujúce FD parametre, aby sa preukázala terapeutická ekvivalentnosť:

- koncentrácia $TxB_2$ po 24 hodinách ($C_{24}$) (tabuľka 3),
- plocha pod krivkou koncentrácie $TxB_2$ od času nula do 24 hodín ($AUC_{0-24}$) (tabuľka 3),
- odpoveď účastníkov na liečbu (testovaný alebo referenčný liek) (tabuľka 4).

**Tabuľka 3: Porovnanie štatistických výsledkov pre $TxB_2$ po 8 po sebe nasledujúcich dňoch podávania (PAO P8-766)**

| **Parameter** | **Geometrické priemery LS[a]** | | **95 % intervaly spoľahlivosti (%)** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Liečba-3** (testovaná) **N = 41** | **Liečba-4** (referenčná) **N = 41** | **Pomer (%)** | **Dolná hranica** | **Horná hranica** |
| $C_{24}$ | 1,88 | 3,30 | 57,10 | 50,99 | 63,94 |
| $AUC_{0-24}$ | 26,20 | 34,48 | 75,99 | 69,98 | 82,52 |

[a]jednotky sú ng/ml pre $C_{24}$ a ng·h/ml pre $AUC_{24}$

Odhad limitu ekvivalentnosti bol založený na cieľovom terapeutickom rozsahu náhradného markera $TxB_2$ (1 ng/ml až 10 ng/ml), čo zodpovedá inhibícii $TxB_2 > 97$ %. Po 8 po sebe nasledujúcich dňoch podávania sa vypočítala horná hranica 95 % intervalu spoľahlivosti (IS) z exponenciálu ln-transformovaných parametrov $C_{24}$ v testovanej skupine a v referenčnej skupine v rámci terapeutického cieľa (< 10 ng/ml) s hodnotami 2,04 ng/ml pre testovanú skupinu a 3,58 ng/ml pre referenčnú skupinu.

Po 8 po sebe nasledujúcich dňoch podávania sú pomery testovaná/referenčná skupina (95 % IS) 57,10 % (50,99 – 63,94 %) pre $C_{24}$ a 75,99 % (69,98 – 82,52 %) pre $AUC_{24}$. Štatistické výsledky naznačujú, že pomery testovaná/referenčná skupina geometrických priemerov LS na základe metódy najmenších štvorcov a 95 % IS pre $C_{24}$ a $AUC_{0-24}$ boli v rámci hraníc ekvivalentnosti (pozri tabuľku 3). Na základe porovnateľných výsledkov hladín náhradného markera $TxB_2$ sa testovaný liek považuje za terapeuticky ekvivalentný referenčnému lieku podávanému nalačno zdravým dospelým účastníkom a obéznym účastníkom.

Aj odpoveď účastníkov na liečbu (testovaná alebo referenčná liečba) sa vyhodnotila a kategorizovala. Účastníci boli kategorizovaní ako účastníci s odpoveďou (inhibícia ako úspešná liečba: $I_{24} > 97$ %, účastníci s odpoveďou s neúplnou inhibíciou: $I_{24} \geq 95$ % a $\leq 97$ %) alebo účastníci bez odpovede (inhibícia ako zlyhanie liečby: $I_{24} < 95$ %) (tabuľka 4).

V tabuľke 4 je uvedený súhrn odpovedí účastníkov na ASA po 8-dňovom perorálnom podávaní prípravku FDC (testovaný liek – podávaný dvakrát denne) a súbežnom podávaní liekov tikagreloru

(dvakrát denne) a kyseliny acetylsalicylovej (100 mg jedenkrát denne) na základe kategórií inhibície náhradného markera $TxB_2$.

**Tabuľka 4: Súhrn odpovedí účastníkov vo 8. deň po podaní viacerých dávok – farmakodynamická populácia (PAO P8-766)**

| | Liečba | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Liečba-3 (testovaná) (N = 40) | | Liečba-4 (referenčná) (N = 42) | |
| **Odpoveď** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** |
| Účastníci s odpoveďou ($I_{24}$ > 97 %) | 39 | 97,50 | 41* | 100,00 |
| Účastníci s neúplnou odpoveďou ($I_{24}$ ≥ 95 % a ≤ 97 %) | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 |
| Účastníci bez odpovede ($I_{24}$ < 95 %) | 1 | 2,50 | 0 | 0,00 |

Po 8 dňoch podávania liečby všetci účastníci (100 %) dosiahli odpoveď na referenčný liek ($I_{24}$ > 97 %) a 39 zo 40 účastníkov (97,50 %) dosiahlo odpoveď na testovaný liek ($I_{24}$ > 97 %), čo naznačuje ekvivalentný stupeň inhibície medzi testovanými a referenčnými prípravkami (pozri tabuľku 4).

Ukázalo sa, že Orebriton Duo má podobný terapeutický účinok, pokiaľ ide o prevenciu aterotrombotických príhod (prostredníctvom náhradného markera $TxB_2$), v porovnaní so štandardnou liečbou, t. j. súbežným podávaním tikagreloru a ASA, a to aj napriek rozdielu v dávkovaní zložky ASA (dvakrát denne vs. jedenkrát denne).

*Tikagrelor*

Klinický dôkaz účinnosti a bezpečnosti tikagreloru je odvodený zo skúšania fázy 3:

- Štúdia PLATO [*PLATelet Inhibition and Patient Outcomes*], porovnávajúca tikagrelor oproti klopidogrelu, oba podávané v kombinácii s ASA a ďalšou štandardnou liečbou.

*Štúdia PLATO (akútny koronárny syndróm)*

Do štúdie PLATO bolo zahrnutých 18 624 pacientov, u ktorých v priebehu uplynulých 24 hodín došlo k nástupu príznakov nestabilnej anginy pectoris (*unstable angina*, UA), infarktu myokardu bez elevácie ST segmentu (*non-ST elevation myocardial infarction*, NSTEMI) alebo infarktu myokardu s eleváciou ST segmentu (*ST elevation myocardial infarction*, STEMI), a ktorí spočiatku dostávali medikamentóznu liečbu alebo sa u nich vykonala perkutánna koronárna intervencia (PCI) alebo CABG.

*Klinická účinnosť*
Pri dennom podávaní ASA preukázal tikagrelor v dávke 90 mg dvakrát denne v prevencii výskytu združeného koncového ukazovateľa KV smrti, IM alebo cievnej mozgovej príhody, lepší účinok ako klopidogrel v dávke 75 mg denne. Na tomto rozdiele sa podieľal najmä výskyt KV smrti a IM. Pacienti dostali 300 mg nárazovú dávku klopidogrelu (prípadne 600 mg v prípade PCI) alebo 180 mg tikagreloru.

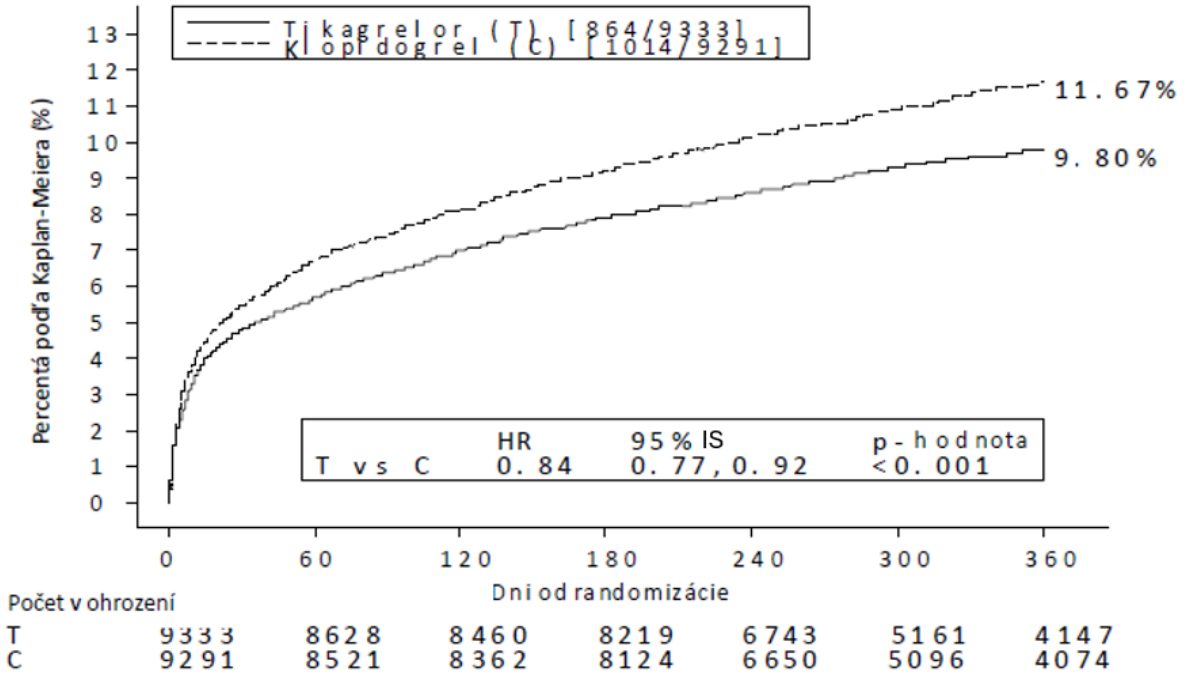
Výsledok liečby sa prejavil skoro (zníženie absolútneho rizika [*absolute risk reduction*, ARR] 0,6 % a zníženie relatívneho rizika [*relative risk reduction*, RRR] o 12 % po 30 dňoch) s konštantným účinkom liečby po celé obdobie 12 mesiacov, ARR/rok bolo 1,9 % a RRR 16 %. To naznačuje, že je vhodné liečiť pacientov tikagrelorom 90 mg dvakrát denne počas 12 mesiacov (pozri časť 4.2). Liečbou 54 pacientov s AKS tikagrelorom namiesto klopidogrelu sa zabráni 1 aterotrombotickej príhode; liečbou 91 pacientov tikagrelorom namiesto klopidogrelu sa zabráni 1 KV smrti (pozri obrázok 1 a tabuľku 3).

Účinok liečby tikagrelorom sa oproti klopidogrelu ukazuje ako konzistentný v rámci rôznych podskupín pacientov, vrátane členenia podľa hmotnosti, pohlavia, diabetu mellitus v anamnéze, prechodného ischemického záchvatu alebo nehemoragickej cievnej mozgovej príhody alebo revaskularizácie, súbežnej liečby zahŕňajúcej liečbu heparínmi, inhibítormi GpIIb/IIIa a inhibítormi protónovej pumpy (pozri časť 4.5), podľa finálnej diagnózy príhody (STEMI, NSTEMI alebo UA) a podľa zámeru liečebného postupu pri randomizácii (invazívny alebo medikamentózny).

Pozorovala sa málo významná súčinnosť liečby a geografického územia, pričom podľa pomeru rizika (*hazard ratio*, HR) pre primárny koncový ukazovateľ zo svetového hľadiska vychádza priaznivejšie účinok tikagreloru s výnimkou Severnej Ameriky, kde vychádza priaznivejšie účinok klopidogrelu, ktorá predstavovala približne 10 % celkovej skúmanej populácie (p-hodnota interakcie = 0,045). Výskumné analýzy naznačujú možnú súvislosť s dávkou ASA tak, že znížená účinnosť tikagreloru sa pozorovala pri zvyšujúcich sa dávkach ASA. Pri dlhodobom podávaní ASA s tikagrelorom má byť rozmedzie dennej dávky 75 – 150 mg (pozri časť 4.2 a 4.4).

Obrázok 1 znázorňuje odhad rizika prvého výskytu akejkoľvek udalosti zahrnutej do združeného koncového ukazovateľa účinnosti.

**Obrázok 1 Analýza primárneho klinického združeného koncového ukazovateľa KV smrti, IM a cievnej mozgovej príhody (štúdia PLATO)**




Tikagrelor v porovnaní s klopidogrelom znížil výskyt primárneho združeného koncového ukazovateľa rovnako u pacientov s UA/NSTEMI ako aj u pacientov so STEMI (tabuľka 5). Liečbu tikagrelorom 90 mg dvakrát denne spolu s nízkou dávkou ASA možno teda použiť u pacientov s AKS (nestabilná angina pectoris, infarkt myokardu bez elevácie ST segmentu [NSTEMI] alebo infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu [STEMI]); vrátane pacientov, ktorí dostávajú medikamentóznu liečbu a pacientov, u ktorých sa vykonala perkutánna koronárna intervencia (PCI) alebo koronárny artériový by-pass (CABG).

**Tabuľka 5 - Analýza primárnych a sekundárnych koncových ukazovateľov účinnosti (štúdia PLATO)**

| | **tikagrelor 90 mg dvakrát denne (% pacientov s udalosťou) N = 9 333** | **klopidogrel 75 mg jedenkrát denne (% pacientov s udalosťou) N = 9 291** | **ARR[a] (%/rok)** | **RRR[a] (%) (95% IS)** | ***p*-hodnota** |
|---|---|---|---|---|---|
| KV smrť/IM (s vylúčením tichého IM) alebo cievna mozgová príhoda | 9,3 | 10,9 | 1,9 | 16 (8; 23) | 0,0003 |
| So zámerom invazívneho zákroku | 8,5 | 10,0 | 1,7 | 16 (6; 25) | 0,0025 |
| So zámerom medikamentóznej liečby | 11,3 | 13,2 | 2,3 | 15 (0,3; 27) | 0,0444[d] |
| KV smrť | 3,8 | 4,8 | 1,1 | 21 (9; 31) | 0,0013 |
| IM (s vylúčením tichého IM)[b] | 5,4 | 6,4 | 1,1 | 16 (5; 25) | 0,0045 |
| Cievna mozgová príhoda | 1,3 | 1,1 | -0,2 | -17 (-52; 9) | 0,2249 |
| Úmrtnosť zo všetkých príčin, IM (s vylúčením tichého IM) alebo cievna mozgová príhoda | 9,7 | 11,5 | 2,1 | 16 (8; 23) | 0,0001 |
| KV smrť, IM celkovo, cievna mozgová príhoda, SRI, RI, TIA alebo iná ATE[c] | 13,8 | 15,7 | 2,1 | 12 (5; 19) | 0,0006 |
| Úmrtnosť zo všetkých príčin | 4,3 | 5,4 | 1,4 | 22 (11; 31) | 0,0003[d] |
| Dokázaná trombóza stentu | 1,2 | 1,7 | 0,6 | 32 (8; 49) | 0.0123[d] |

[a] ARR = zníženie absolútneho rizika; RRR = zníženie relatívneho rizika = (1 − pomer rizika) × 100 %. Hodnoty s negatívnym RRR naznačujú zvýšenie relatívneho rizika.

[b] S vylúčením tichého IM.

[c] SRI = ťažká rekurentná ischémia (*serious recurrent ischaemia*); RI = rekurentná ischémia (*recurrent ischaemia*); TIA = prechodný ischemický záchvat (*transient ischaemic attack*); ATE = arteriálna trombotická príhoda. IM celkovo zahŕňa tichý IM, s dátumom udalosti určeným ako dátum, kedy bol zistený.

[d] Nominálna hladina významnosti (*significance value*); všetky ostatné sú formálne štatisticky významné podľa vopred definovaného hierarchického testovania.

*Genetická podštúdia štúdie PLATO*

Genotypizáciou CYP2C19 a ABCB1 u 10 285 pacientov v štúdii PLATO sa zistili súvislosti medzi skupinami genotypu a výsledkami štúdie PLATO. Lepší účinok tikagreloru oproti klopidogrelu v znížení výskytu závažných KV príhod nebol významne ovplyvnený genotypom CYP2C19 alebo ABCB1 pacienta. Podobne ako v celej štúdii PLATO sa celkový výskyt veľkých krvácaní podľa definície PLATO pri tikagrelore a klopidogrele neodlišoval, bez ohľadu na genotyp CYP2C19 alebo

ABCB1. Výskyt veľkých krvácaní podľa definície PLATO nesúvisiacich s CABG bol pri tikagrelore v porovnaní s klopidogrelom zvýšený u pacientov s jednou alebo viacerými nefunkčnými alelami CYP2C19, ale podobný ako pri klopidogrele u pacientov bez nefunkčnej alely.

*Združený ukazovateľ účinnosti a bezpečnosti*
Združený ukazovateľ účinnosti a bezpečnosti (KV smrť, IM, cievna mozgová príhoda alebo veľké krvácanie podľa definície PLATO celkovo) naznačuje, že klinický prínos účinnosti tikagreloru v porovnaní s klopidogrelom nie je kompenzovaný udalosťami súvisiacimi s veľkým krvácaním (ARR 1,4 %, RRR 8 %, HR 0,92; p = 0,0257) v priebehu 12 mesiacov od AKS.

*Klinická bezpečnosť*

Podštúdia s Holterovým monitorovaním:
Na sledovanie výskytu ventrikulárnych pauz a iných epizód arytmií počas štúdie PLATO skúšajúci vykonali Holterovo monitorovanie u podskupiny takmer 3 000 pacientov, z ktorých približne 2 000 malo záznam aj v akútnej fáze ich AKS a aj po jednom mesiaci. Primárnym sledovaným ukazovateľom bol výskyt ventrikulárnych pauz ≥ 3 sekundy. Ventrikulárne pauzy sa u pacientov v akútnej fáze vyskytovali častejšie pri tikagrelore (6,0 %) ako pri klopidogrele (3,5 %); a po 1 mesiaci to bolo 2,2 % pri tikagrelore a 1,6 % pri klopidogrele (pozri časť 4.4). Nárast výskytu ventrikulárnych pauz v akútnej fáze AKS bol v skupine s tikagrelorom výraznejší u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním (CHF) v anamnéze (9,2 % oproti 5,4 % u pacientov bez CHF v anamnéze; v skupine s klopidogrelom to bolo 4,0 % u pacientov s CHF v anamnéze oproti 3,6 % u pacientov bez CHF v anamnéze). Tento rozdiel sa po 1 mesiaci nevyskytoval: 2,0 % oproti 2,1 % pri tikagrelore pre pacientov s CHF a bez CHF v anamnéze a 3,8 % oproti 1,4 % pri klopidogrele. Tento rozdiel nesúvisel so žiadnymi nežiaducimi klinickými dôsledkami (vrátane zavedenia kardiostimulátora) v tejto populácii pacientov.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Orebritonom Duo vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s akútnym koronárnym syndrómom (AKS) (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

*Kyselina acetylsalicylová*

Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu krvných doštičiek, keď sa podávajú súbežne.
V jednej štúdii, keď sa jedna dávka 400 mg ibuprofénu užila v priebehu 8 hodín pred podaním alebo do 30 minút po podaní kyseliny acetylsalicylovej s okamžitým uvoľňovaním (81 mg), došlo k zníženému účinku kyseliny acetylsalicylovej na tvorbu tromboxánu alebo agregáciu krvných doštičiek. Avšak obmedzenia týchto údajov a neistoty týkajúce sa extrapolácie údajov ex vivo na klinickú situáciu naznačujú, že nemožno vyvodiť žiadne jednoznačné závery týkajúce sa pravidelného užívania ibuprofénu, pričom pri príležitostnom užívaní ibuprofénu sa klinicky relevantný účinok nepovažuje za pravdepodobný.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V skríženej štúdii s jednorazovou a viacnásobnou dávkou sa hodnotili farmakokinetika a farmakodynamika lieku Orebriton Duo užívaného dvakrát denne v porovnaní s jednotlivými tabletami 90 mg tikagreloru užívaného dvakrát denne a 100 mg kyseliny acetylsalicylovej užívanej jedenkrát denne u zdravých osôb a u obéznych osôb (pozri časť 5.1).

V štúdii sa preukázalo, že farmakokinetika jednorazovej dávky zložky tikagreloru v tvrdých kapsulách lieku Orebriton Duo 90 mg/50 mg je bioekvivalentná s tikagrelorom podávaným súbežne s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) ako samostatnými liekmi. FD ekvivalentnosť medzi liekom Orebriton Duo a jednotlivou tabletou kyseliny acetylsalicylovej podávanou súbežne s tikagrelorom je uvedená v časti 5.1.

Nasledujúce informácie odrážajú farmakokinetické vlastnosti jednotlivých liečiv lieku Orebriton Duo.

Farmakokinetika tikagreloru je lineárna a expozícia tikagreloru a aktívnemu metabolitu (AR-C124910XX) je približne úmerná dávke až po dávku 1 260 mg.

Absorpcia

*Tikagrelor*
K absorpcii tikagreloru dochádza rýchlo s mediánom $t_{max}$ približne 1,5 hodiny. Tvorba hlavného cirkulujúceho metabolitu AR-C124910XX (tiež aktívneho) z tikagreloru je rýchla s mediánom $t_{max}$ približne 2,5 hodín. Po perorálnom podaní jednorazovej dávky tikagreloru 90 mg nalačno zdravým osobám je $C_{max}$ 529 ng/ml a AUC 3 451 ng*h/ml. Pomer metabolitu a pôvodné liečiva pre $C_{max}$ 0,28 a pre AUC 0,42. Farmakokinetika tikagreloru a AR-C124910XX u pacientov s IM v anamnéze bola vo všeobecnosti podobná farmakokinetike v populácii s AKS.

Priemerná absolútna biologická dostupnosť tikagreloru sa odhadla na 36 %. Príjem potravy s vysokým obsahom tukov mal za následok zvýšenie AUC tikagreloru o 21 % a zníženie $C_{max}$ aktívneho metabolitu o 22 %, na $C_{max}$ tikagreloru a na AUC aktívneho metabolitu však nemal žiadny vplyv. Tieto malé zmeny sa považujú za klinicky minimálne významné, preto sa tikagrelor môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Tikagrelor ako aj jeho aktívny metabolit sú substrátmi P-gp.

Tikagrelor, vo forme rozdrvených tabliet zmiešaných s vodou, podávaný perorálne alebo nazogastrickou sondou do žalúdka má porovnateľnú biologickú dostupnosť ako celé tablety s ohľadom na AUC a $C_{max}$ tikagreloru a aktívneho metabolitu. Úvodná expozícia (0,5 a 1 hodinu po podaní dávky) rozdrvených tabliet tikagreloru zmiešaných s vodou bola vyššia v porovnaní s celými tabletami, pričom neskôr (o 2 až 48 hodín) bol koncentračný profil vo všeobecnosti identický.

*Kyselina acetylsalicylová*
Po perorálnom podaní sa kyselina acetylsalicylová rýchlo absorbuje z gastrointestinálneho traktu. Avšak významná časť dávky sa už počas procesu absorpcie hydrolyzuje na kyselinu salicylovú v črevnej stene.

Distribúcia

*Tikagrelor*
Distribučný objem tikagreloru v rovnovážnom stave je 87,5 l. Tikagrelor a aktívny metabolit sa vo veľkej miere viaže na bielkoviny ľudskej plazmy (> 99,0 %).

*Kyselina acetylsalicylová*
Kyselina acetylsalicylová, ako aj hlavný metabolit kyselina salicylová, sa vo veľkej miere viažu na plazmatické proteíny, predovšetkým albumín, a rýchlo sa distribuujú do všetkých častí tela. Maximálna koncentrácia v plazme sa dosahuje po 0,3 – 2 hodinách (celkový salicylát). Distribučný objem kyseliny acetylsalicylovej je približne 0,16 l/kg telesnej hmotnosti.

Biotransformácia

*Tikagrelor*
CYP3A4 je hlavným enzýmom zodpovedným za metabolizmus tikagreloru a tvorbu aktívneho metabolitu a ich interakcie s inými substrátmi CYP3A sú v rozmedzí od aktivácie po inhibíciu. Hlavným metabolitom tikagreloru je AR-C124910XX, ktorý je na základe dôkazu jeho väzby na doštičkový receptor $P2Y_{12}$ pre ADP v podmienkach *in vitro* tiež aktívny. Systémová expozícia aktívnemu metabolitu predstavuje približne 30 – 40 % systémovej expozície tikagreloru.

*Kyselina acetylsalicylová*
Kyselina acetylsalicylová sa rýchlo metabolizuje na kyselinu salicylovú s polčasom 15 – 30 minút. Kyselina salicylová sa následne prevažne premieňa na konjugáty glycínu a kyseliny glukurónovej. Eliminačná kinetika kyseliny salicylovej závisí od dávky, pretože metabolizmus je obmedzený kapacitou pečeňových enzýmov. Preto sa eliminačný polčas líši a je 2 – 3 hodiny po podaní nízkych

dávok (75 mg – 160 mg).

Eliminácia

*Tikagrelor*
Primárnou cestou eliminácie tikagreloru je metabolizácia v pečeni. V prípade podávania rádioizotopom značeného tikagreloru je priemerná miera vylučovania rádioaktivity približne 84 % (57,8 % v stolici, 26,5 % v moči). Detegované množstvá tikagreloru a aktívneho metabolitu v moči v obidvoch prípadoch predstavovali menej ako 1 % dávky. Primárnou cestou eliminácie aktívneho metabolitu je s najväčšou pravdepodobnosťou biliárna sekrécia. Priemerná hodnota $t_{1/2}$ pre tikagrelor bola približne 7 hodín a pre aktívny metabolit 8,5 hodín.

*Kyselina acetylsalicylová*
Kyselina salicylová a jej metabolity sa vylučujú prevažne obličkami.

Osobitné skupiny pacientov

*Starší pacienti*
U starších pacientov (≥ 75 rokov) s AKS v porovnaní s mladšími pacientmi sa farmakokinetickou analýzou populácie zistilo zvýšenie expozície tikagreloru (približne o 25 % pre $C_{max}$ aj AUC) a aktívnemu metabolitu. Tieto rozdiely sa nepovažujú za klinicky významné (pozri časť 4.2).

*Pediatrická populácia*
Nie sú k dispozícii žiadne údaje o deťoch s AKS alebo anamnézou IM užívajúcich Orebriton Duo alebo tikagrelor.

*Pohlavie*
U žien sa v porovnaní s mužmi pozorovalo zvýšenie expozície tikagreloru a aktívnemu metabolitu. Tieto rozdiely sa nepovažujú za klinicky významné.

*Porucha funkcie obličiek*
U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek bola expozícia tikagreloru približne o 20 % nižšia a expozícia aktívnemu metabolitu približne o 17 % vyššia.

U pacientov v terminálnom štádiu renálneho ochorenia na hemodialýze bola hodnota AUC po podaní 90 mg tikagreloru v deň bez dialýzy o 38 % vyššia a $C_{max}$ o 51 % vyššia v porovnaní s osobami s normálnou renálnou funkciou. Podobné zvýšenie expozície sa pozorovalo po podaní tikagreloru bezprostredne pred dialýzou (49 % a 61 %, v uvedenom poradí), čo svedčí o tom, že tikagrelor nie je dialyzovateľný. Expozícia aktívneho metabolitu sa zvýšila v menšej miere (AUC 13 − 14 % a $C_{max}$ 17 − 36 %). Vplyv tikagreloru na inhibíciu agregácie krvných doštičiek (IPA) nezávisel od dialýzy u pacientov v terminálnom štádiu renálneho ochorenia a bol podobný ako u pacientov s normálnou renálnou funkciou (pozri časť 4.2).

*Porucha funkcie pečene*
$C_{max}$ tikagreloru bola o 12 % a AUC o 23 % vyššia u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene v porovnaní s kontrolnými zdravými osobami, účinok tikagreloru na IPA bol však u oboch skupín podobný. U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. Tikagrelor sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene a nie sú k dispozícii farmakokinetické údaje u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene. U pacientov, ktorí mali stredne závažné alebo závažné východiskové zvýšenie jedného alebo viacerých vyšetrení funkcie pečene, boli plazmatické koncentrácie tikagreloru v priemere podobné alebo mierne vyššie v porovnaní s pacientmi bez východiskových zvýšení. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa neodporúča žiadna úprava dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

*Etnická príslušnosť*

Priemerná biologická dostupnosť je u pacientov ázijského pôvodu o 39 % vyššia ako u belochov. Biologická dostupnosť tikagreloru u pacientov, ktorí uviedli černošský pôvod bola o 18 % nižšia ako u belochov, v klinických farmakologických štúdiách bola expozícia ($C_{max}$ a AUC) tikagreloru u Japoncov približne o 40 % vyššia (o 20 % vyššia po úprave podľa telesnej hmotnosti) ako u belochov. Expozícia u pacientov, ktorí uviedli hispánsky alebo latinskoamerický pôvod bola podobná ako u belochov.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

*Tikagrelor*
Predklinické údaje týkajúce sa tikagreloru a jeho hlavného metabolitu nepreukázali neprijateľné riziko nežiaducich účinkov u ľudí na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po jednorazovom a opakovanom podávaní a genotoxického potenciálu.

Pri klinicky relevantných hladinách expozície sa pozorovalo gastrointestinálne podráždenie u niekoľkých druhov zvierat (pozri časť 4.8).

Pri vysokých dávkach tikagreloru sa u samíc potkanov preukázal zvýšený výskyt nádorov maternice (adenokarcinómov) a zvýšený výskyt adenómov pečene. Pravdepodobným mechanizmom vzniku nádorov maternice je hormonálna nerovnováha, ktorá u potkanov môže viesť k vzniku nádorov. Pravdepodobným mechanizmom vzniku adenómov pečene je indukcia enzýmov v pečeni špecifických pre hlodavce. Relevantnosť týchto zistení týkajúcich sa karcinogenity sa preto považuje za nepravdepodobnú pre ľudí.

U potkanov sa pozorovali menšie vývinové anomálie pri dávkach toxických pre matku (bezpečnostný pomer 5,1). U králikov sa pozorovalo mierne oneskorenie dozrievania pečene a vývoja skeletu plodu u samíc, ktorým boli podávané vysoké dávky, bez známok materskej toxicity (bezpečnostný pomer 4,5).

Štúdie na potkanoch a králikoch preukázali reprodukčnú toxicitu s mierne zníženým nárastom telesnej hmotnosti brezivých samíc a so zníženou životaschopnosťou a zníženou pôrodnou hmotnosťou mláďat s oneskoreným rastom. Tikagrelor spôsoboval nepravidelné cykly (najmä predĺžené cykly) u samíc potkanov, nemal však vplyv na celkovú fertilitu samcov a samíc potkanov. Farmakokinetické štúdie s rádioizotopom značeným tikagrelorom preukázali, že pôvodné liečivo a jeho metabolity sa u potkanov vylučujú do materského mlieka (pozri časť 4.6).

*Kyselina acetylsalicylová*
Predklinický bezpečnostný profil kyseliny acetylsalicylovej je dobre zdokumentovaný.
V experimentálnych štúdiách na zvieratách sa pri salicylátoch okrem poškodenia obličiek nepreukázalo žiadne poškodenie iných orgánov. V štúdiách na potkanoch sa pri dávkach kyseliny acetylsalicylovej, ktoré boli toxické pre matku, pozorovali fetotoxické a teratogénne účinky. Klinický význam nie je známy, pretože dávky použité v predklinických štúdiách sú oveľa vyššie (aspoň 7-krát) ako maximálne odporúčané dávky v cielených kardiovaskulárnych indikáciách.
Kyselina acetylsalicylová bola dôkladne preskúmaná z hľadiska mutagénnych a karcinogénnych účinkov. Výsledky ako celok neukazujú v štúdiách na myšiach a potkanoch žiadne relevantné prejavy mutagénnych alebo karcinogénnych účinkov.

# 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

## 6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly
manitol (E421)
dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého
kukuričný škrob
predželatinovaný škrob (kukuričný)
mastenec (E553b)

stearyl-fumarát sodný

Obal kapsuly
oxid titaničitý (E171)
čistená voda
želatína

Čierna potlačová farba
šelak (E904)
čierny oxid železitý (E172)
hydroxid draselný (E525)

## 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

## 6.3 Čas použiteľnosti

Hliníkové-OPA/Al/PVC blistre:
21 mesiacov

HDPE fľaše:
21 mesiacov

Čas použiteľnosti po prvom otvorení

Tento liek sa má spotrebovať do 6 mesiacov od prvého otvorenia fľaše.

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Hliníkové-OPA/Al/PVC blistre:
Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

HDPE fľaše:
Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatule obsahujúce 56, 60 tvrdých kapsúl alebo viacnásobné balenie po 200 (4 balenia po 50) tvrdých kapsúl v hliníkových-OPA/Al/PVC blistroch.
Škatule obsahujúce 28 × 1 tvrdú kapsulu, 56 × 1 tvrdú kapsulu alebo viacnásobné balenie po 168 × 1 (3 balenia po 56 × 1) tvrdú kapsulu v perforovaných hliníkových-OPA/Al/PVC blistroch s jednotlivými dávkami.

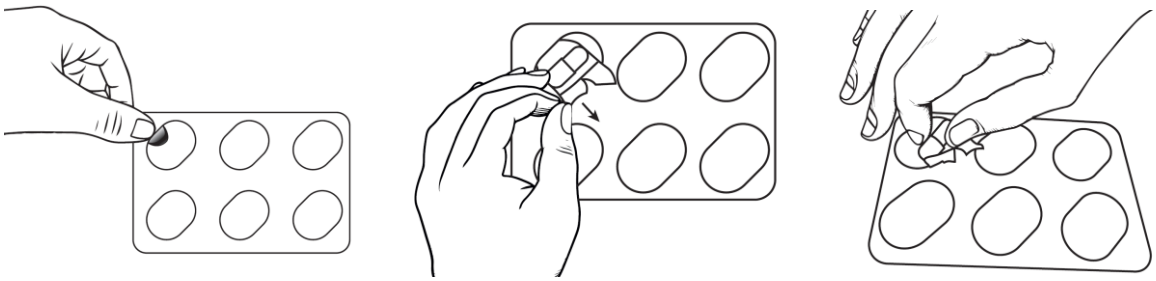
HDPE fľaše s vložkami obsahujúcimi silikagél, ktoré absorbujú vlhkosť, a s detským bezpečnostným uzáverom z PP obsahujúce 180 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Kapsula sa má opatrne vybrať z blistra po odtrhnutí hliníkovej fólie v blízkosti okraja na spodnej strane blistra, ako je znázornené na obrázkoch nižšie.



## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praha 10, Česká republika

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

16/0164/26-S

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22.mája 2026

## 10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2026