

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Orebriton 60 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 60 mg tikagreloru.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Okrúhle, bikonvexné, ružové tablety s označením „60“ na jednej strane s priemerom 8 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Orebriton podávaný spolu s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) je indikovaný na prevenciu aterotrombotických príhod u dospelých pacientov s

- akútnym koronárnym syndrómom (AKS) alebo
- infarktom myokardu (IM) v anamnéze a vysokým rizikom vzniku aterotrombotickej príhody (pozri časti 4.2 a 5.1).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Pacienti užívajúci Orebriton majú užívať aj nízku udržiavaciu dávku ASA 75 – 150 mg denne, pokiaľ to nie je výslovne kontraindikované.

##### Akútny koronárny syndróm

Liečba Orebritonom sa má začať s jednou 180 mg nárazovou dávkou (dve 90 mg tablety) a potom sa má pokračovať dávkou 90 mg dvakrát denne. Odporúča sa, aby liečba Orebritonom 90 mg dvakrát denne u pacientov s AKS trvala 12 mesiacov, pokiaľ nie je klinicky indikované ukončenie liečby (pozri časť 5.1).

Vysadenie ASA je možné zvážiť po 3 mesiacoch u pacientov s AKS, ktorí podstúpili perkutánnu koronárnu intervenciu (percutaneous coronary intervention, PCI) a majú zvýšené riziko krvácania. V takom prípade sa má tikagrelor ako jediná protidoštičková liečba podávať po dobu 9 mesiacov (pozri časť 4.4).

##### Infarkt myokardu v anamnéze

Orebriton 60 mg dvakrát denne je odporúčanou dávkou na predĺženú liečbu pacientov s IM v anamnéze aspoň jeden rok a vysokým rizikom aterotrombotickej príhody (pozri časť 5.1). Liečba by sa mala začať bez prerušenia ako liečba nasledujúca po úvodnej jednoročnej liečbe Orebritonom 90 mg alebo liečbe iným inhibítorom receptora adenosínodifosfátu (ADP) u pacientov s AKS

s vysokým rizikom aterosbotickej príhody. Liečbu tiež možno začať až do 2 rokov po IM alebo v priebehu jedného roka po ukončení predchádzajúcej liečby inhibítorom receptora ADP. K dispozícii sú obmedzené údaje o účinnosti a bezpečnosti tikagreloru pri predĺženej liečbe presahujúcej 3 roky.

Ak je potrebné prestaviť pacientov na liečbu Orebritonom, prvá dávka sa má podať 24 hodín po poslednej dávke predchádzajúceho protidoštičkového lieku.

#### Vynechaná dávka

Tiež je potrebné vyhnúť sa vynechaniu liečby. Pacient, ktorý vynechá dávku Orebritonu, má užiť iba jednu tabletu (svoju ďalšiu dávku) v obvyklom čase užitia ďalšej dávky.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Starší pacienti*

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

##### *Porucha funkcie obličiek*

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

##### *Porucha funkcie pečene*

Tikagrelor sa neskúmal u pacientov s ťažkou 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 ťažkou poruchou funkcie pečene. Úprava dávky sa neodporúča, tikagrelor sa však má používať s opatnosťou (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 tikagreloru u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené. Použitie tikagreloru sa netýka detí s kosáčikovitou anémiou (pozri časti 5.1 a 5.2).

#### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Orebriton sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Pre pacientov, ktorí nie sú schopní prehltnúť tabletu (tablety) vcelku, sa tablety môžu rozdrviť na jemný prášok a rozmiešať v pohári vody naplnenom do polovice a ihneď vypiť. Pohár sa má opláchnuť naplnením pohára vodou do polovice a obsah sa má vypiť. Zmes sa môže podávať aj pomocou nazogastrickej sondy (CH8 alebo širšou). Po podaní zmesi je dôležité prepláchnuť nazogastrickú sondu vodou.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 (pozri časť 4.8).
- Aktívne patologické krvácanie.
- Intrakraniálne krvácanie v anamnéze (pozri časť 4.8).
- Ťažká porucha funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2).
- Súbežné podávanie tikagreloru so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. ketokonazolom, klaritromycínom, nefazodónom, ritonavírom a atazanavirom) môže viesť k podstatnému zvýšeniu expozície tikagreloru (pozri časť 4.5).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Riziko krvácania

Pri použití tikagreloru u pacientov so známym zvýšeným rizikom krvácania sa má zvážiť prínos z hľadiska prevencie aterosbotických príhod (pozri časti 4.8 a 5.1). Pri klinickom opodstatnení sa má tikagrelor používať s opatnosťou u nasledujúcich skupín pacientov:

- Pacienti náchylní na krvácanie (napr. kvôli nedávnomu zraneniu, nedávnomu chirurgickému zákroku, poruchám koagulácie, aktívnemu alebo nedávnomu gastrointestinálnemu krvácaniu) alebo pacienti vystavení zvýšenému riziku úrazu. Použitie tikagreloru je kontraindikované u pacientov s aktívnym patologickým krvácaním, u pacientov s intrakraniálnym krvácaním v anamnéze a u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).
- Pacienti súbežne liečení liekmi, ktoré môžu zvyšovať riziko krvácania (napr. nesteroidové protizápalové lieky (NSAID), perorálne antikoagulanty a/alebo fibrinolytiká), v priebehu 24 hodín od podania tikagreloru.

V dvoch randomizovaných kontrolovaných štúdiách (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 vysadení ASA 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 podávaním tikagreloru spolu s dezmopresínom sa štandardizovaný čas krvácania neskrátil, nie je pravdepodobné, že by bol dezmopresín účinný pri zvládaní klinických krvácajúcich príhod (pozri časť 4.5).

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

#### Chirurgický zákrok

Pacientov je potrebné poučiť, aby pred akýmkoľvek plánovaným chirurgickým zákrokom a pred užívaním akéhokoľvek nového lieku informovali lekárov a zubných lekárov, že užívajú tikagrelor.

V štúdiu PLATO bol výskyt krvácania u pacientov, ktorí podstúpili koronárny artériový by-pass (coronary artery bypass grafting, CABG), vyšší pri tikagrelore ako pri klopido-grele 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 klopido-grele (pozri časť 4.8). Ak má pacient podstúpiť plánovaný chirurgický zákrok a protidoštičkový účinok nie je požadovaný, liečba tikagrelorom sa má ukončiť 5 dní pred chirurgickým zákrokom (pozri časť 5.1).

#### Pacienti s predchádzajúcou ischemickou cievnu mozgovou príhodou

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

Do štúdie PEGASUS neboli zahrnutí pacienti s IM v anamnéze a predchádzajúcou ischemickou cievnu mozgovou príhodou. Vzhľadom na chýbajúce údaje sa u týchto pacientov liečba presahujúca jeden rok neodporúča.

#### Porucha funkcie pečene

Použitie tikagreloru je kontraindikované u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 4.3). K dispozícii sú obmedzené skúsenosti s tikagrelorom u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, u týchto pacientov sa preto odporúča opatrnosť (pozri časti 4.2 a 5.2).

#### Pacienti s rizikom bradykardických príhod

Holterovo monitorovanie EKG preukázalo zvýšenú frekvenciu väčšinou asymptomatických prípadov ventrikulárnej pauzy počas liečby tikagrelorom v porovnaní s klopido-grelom. 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). Vzhľadom na obmedzené klinické skúsenosti sa má preto tikagrelor u týchto pacientov používať s opatnosťou (pozri časť 5.1).

Okrem toho je potrebná opatnosť aj pri súbežnom podávaní tikagreloru s liekmi, o ktorých je známe, že vyvolávajú bradykardiu. V štúdií 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 štúdií PLATO sa ventrikulárne pauzy trvajúce  $\geq 3$  sekundy vyskytli u väčšieho počtu pacientov užívajúcich tikagrelor ako pacientov užívajúcich klopido-grel v akútnej fáze ich AKS. Nárast počtu ventrikulárnych páуз pri tikagrelor, odhalených Holterovým monitorovaním, bol u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním (CHF) vyšší ako u celkového počtu pacientov v štúdií počas akútnej fázy AKS, avšak nie po 1 mesiaci liečby tikagrelorom alebo v porovnaní s klopido-grelom. Z tejto nerovnováhy však u tejto skupiny pacientov nevyplyvali 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 ischemia a súbežne podávané lieky znižujúce srdcovú frekvenciu alebo ovplyvňujúce vedenie vzruchu sú potenciálne prispievajúce faktory. Pred úpravou liečby sa má zhodnotiť klinický stav pacienta a súbežná liečba ako potenciálne príčiny.

#### Dyspnoe

U pacientov liečených tikagrelorom bolo hlásené dyspnoe. Dyspnoe je zvyčajne miernej až stredne ťažkej intenzity a často ustúpi bez potreby ukončenia liečby. Absolútne riziko výskytu dyspnoe pri užívaní tikagreloru môže byť vyššie u pacientov s astmou/chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP). Tikagrelor sa má používať opatrne 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 tikagrelorom 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 tikagrelorom s venovaním osobitnej pozornosti pacientom vo veku  $\geq 75$  rokov, pacientom so stredne ťažkou/ťažkou poruchou funkcie obličiek a pacientom súbežne liečeným blokátorom receptora angiotenzínu (ARB).

#### Zvýšenie kyseliny močovej

Počas liečby tikagrelorom sa môže objaviť hyperurikémia (pozri časť 4.8). U pacientov s hyperurikémiou alebo dnovou artritídou v anamnéze sa odporúča opatnosť. Ako preventívne opatrenie je potrebné zabrániť použitiu tikagreloru u pacientov s urátovou nefropatiou.

#### Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) bola po užívaní tikagreloru hlásená veľmi zriedkavo. Charakterizuje ju trombocytopenia 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 trombocytopenie (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<sub>12</sub>-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 tikagrelorom, pričom je potrebné vziať do úvahy protrombotický stav HIT a tiež zvýšené riziko krvácania pri súbežnej liečbe antikoagulantami a tikagrelorom.

#### Iné

Na základe vzťahu zaznamenaného v štúdiu PLATO medzi udržiavacou dávkou ASA a relatívnou účinnosťou tikagreloru v porovnaní s klopidoogrelom sa súbežné podávanie tikagreloru a vysokej udržiavacej dávky ASA (> 300 mg) neodporúča (pozri časť 5.1).

#### Predčasné ukončenie liečby

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

#### Pomocné látky

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

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

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 podmieňujúceho rezistenciu voči karcinómu prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP).

#### Účinky liekov a iných produktov na tikagrelor

##### Inhibitory CYP3A4

- *Silné inhibitory 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 inhibitory 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 má zabrániť ich súbežnému použitiu s tikagrelorom.

#### Cyklosporín (inhibitor 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 dezmpresínom 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 tikagrelorom používať s opatrnosťou.

Oneskorená a znížená expozícia perorálnym inhibítorom P2Y<sub>12</sub>, vrátane tikagreloru a jeho aktívnemu metabolitu, sa pozorovala u pacientov s AKS liečených morfinom (35 % zníženie expozície tikagreloru). Táto interakcia môže súvisieť so zníženou gastrointestinálnou motilitou a vzťahovať 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 morfin. U pacientov s AKS, u ktorých nie je možné prerušiť podávanie morfinu a rýchla inhibícia P2Y<sub>12</sub> sa považuje za nevyhnutnú, sa má zvážiť použitie parenterálneho inhibítora P2Y<sub>12</sub>.

#### Účinky tikagreloru na iné lieky

##### Liečivá 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 tikagreloru so simvastatínom alebo lovastatínom v dávkach vyšších ako 40 mg sa neodporúča.
- *Atorvastatín* – 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 štúdií 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 tikagreloru 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 hladiny digoxínu pred podaním ďalšej dávky 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.

#### Liečivá metabolizované CYP2C9

Súbežné podávanie tikagreloru a tolbutamidu neviedlo k zmenám plazmatických hladín žiadneho z liečiv, 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)

Preukázalo sa, že tikagrelor zvyšuje koncentrácie rosuvastatínu, čo môže viesť k zvýšenému riziku myopatie, vrátane rabdomyolýzy. Je potrebné zvážiť prínos prevencie závažných nežiaducich kardiovaskulárnych príhod užívaním rosuvastatínu oproti rizikám 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.

#### Liečivá, ktoré vyvolávajú bradykardiu

Pri súbežnom podávaní tikagreloru 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 štúdií 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 ASA, 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 liečivami.

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

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

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Ženy v reprodukčnom veku

Ženy v reprodukčnom veku majú počas liečby tikagrelorom používať vhodné antikoncepčné metódy na zabránenie gravidity.

#### Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití tikagreloru u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Tikagrelor sa neodporúča užívať počas gravidity.

#### Dojčenie

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

#### Fertilita

Tikagrelor nemal žiadny vplyv na fertilitu samcov alebo samíc zvierat (pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Tikagrelor nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas liečby tikagrelorom sa hlásili závrat a zmätenosť. Pacienti, u ktorých sa objavia tieto príznaky, majú byť preto pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov opatrní.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil tikagreloru sa hodnotil v dvoch rozsiahlych skúšaní fázy 3 (PLATO a PEGASUS), ktoré zahŕňali viac ako 39 000 pacientov (pozri časť 5.1).

V štúdiu PLATO bol pri tikagrelore vyšší výskyt pacientov, ktorí ukončili liečbu pre nežiaduce udalosti, ako pri klopidoogrele (7,4 % oproti 5,4 %). V štúdiu PEGASUS bol pri tikagrelore vyšší výskyt pacientov, ktorí ukončili liečbu pre nežiaduce udalosti, v porovnaní s liečbou samotnou ASA (16,1 % pre 60 mg tikagreloru s ASA oproti 8,5 % pre liečbu samotnou ASA). Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami u pacientov liečených tikagrelorom boli krvácanie a dyspnoe (pozri časť 4.4).

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V klinických štúdiách s tikagrelorom alebo v období po uvedení lieku na trh sa zistili a hlásili nasledujúce nežiaduce reakcie (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 ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

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

| TOS                                                                             | Veľmi časté | Časté | Menej časté                   | Neznáme |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------|-------------------------------|---------|
| Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy) |             |       | krvácanie nádoru <sup>a</sup> |         |

|                                                            |                               |                                                                               |                                              |                                                    |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Poruchy krvi a lymfatického systému                        | Krvácavá porucha <sup>b</sup> |                                                                               |                                              | Trombotická trombocytopenická purpura <sup>c</sup> |
| Poruchy imunitného systému                                 |                               |                                                                               | Precitlivosť vrátane angioedému <sup>c</sup> |                                                    |
| Poruchy metabolizmu a výživy                               | hyperurikémia <sup>d</sup>    | dna/dnová artritída                                                           |                                              |                                                    |
| Psychické poruchy                                          |                               |                                                                               | zmätenosť                                    |                                                    |
| Poruchy nervového systému                                  |                               | závrat, synkopa, bolesť hlavy                                                 | Intrakraniálne krvácanie <sup>m</sup>        |                                                    |
| Poruchy oka                                                |                               |                                                                               | krvácanie do oka <sup>e</sup>                |                                                    |
| Poruchy ucha a labyrintu                                   |                               | vertigo                                                                       | krvácanie do ucha                            |                                                    |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti                          |                               |                                                                               |                                              | bradyarytmia, AV blokáda <sup>c</sup>              |
| Poruchy ciev                                               |                               | hypotenzia                                                                    |                                              |                                                    |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína            | dyspnoe                       | krvácanie do dýchacích ciest <sup>f</sup>                                     |                                              |                                                    |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu                        |                               | gastrointestinálne krvácanie <sup>g</sup> , hnačka, nauzea, dyspepsia, zápcha | retroperitoneálne krvácanie                  |                                                    |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva                          |                               | podkožné alebo kožné krvácanie <sup>h</sup> , vyrážka, pruritus               |                                              |                                                    |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva |                               |                                                                               | krvácanie do svalu <sup>i</sup>              |                                                    |

|                                                |  |                                                        |                                                 |  |
|------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--|
| Poruchy obličiek a močových ciest              |  | krvácanie do močových ciest <sup>j</sup>               |                                                 |  |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov       |  |                                                        | krvácanie do reprodukčného systému <sup>k</sup> |  |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia               |  | zvýšený kreatinín v krvi <sup>d</sup>                  |                                                 |  |
| Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu |  | krvácanie po zákroku, poúrazové krvácanie <sup>l</sup> |                                                 |  |

- 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 lieku na trh.
- 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, vnútroočné krvácanie
- f napr. epistaxa, hemoptýza
- g napr. krvácanie d'asien, rektálne krvácanie, krvácanie žalúdočného 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

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

##### Krvácanie

*Zistenia týkajúce sa krvácania v štúdiu PLATO*

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

#### **Tabuľka 2 Analýza všetkých krvácajúcich príhod, Kaplanov-Meierov odhad v 12.mesiaci (štúdiu PLATO)**

|                                                                     | <b>tikagrelor 90 mg<br/>dvakrát denne<br/>N=9 235</b> | <b>klopidogrel<br/>N=9 186</b> | <b>p-hodnota*</b> |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| 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  $\geq 4$  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 až 50 g/l alebo s transfúziou 2 až 3 jednotiek erytrocytov; alebo významne zvyšujúce krvácanie.

**Malé krvácanie:** Vyžaduje si lekársky zásah na zastavenie alebo zvládnutie krvácania.

**Veľké krvácanie podľa TIMI:** Klinicky zjavné krvácanie s poklesom hemoglobínu  $> 50$  g/l alebo intrakraniálne krvácanie.

**Malé krvácanie podľa TIMI:** Klinicky zjavné krvácanie s poklesom hemoglobínu o 30 až 50 g/l.

\**p*-hodnota vypočítaná na základe Coxovho modelu proporcionálneho rizika s liečebnou skupinou ako jedinou vysvetľujúcou premennou.

Tikagrelor a klopidoogrel 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 klopidoogrelom sa však pri tikagrelore vyskytlo spolu viac veľkých a malých krvácaní podľa definície PLATO. Niekoľko pacientov v štúdií PLATO malo fatálne krvácania: 20 (0,2 %) pri tikagrelore a 23 (0,3 %) pri klopidoogrele (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 štúdií 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 klopidoogrel 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 klopidoogrele (tabuľka 2). Ukončenie liečby pre krvácanie nesúvisiace s liečebným postupom bolo častejšie pri tikagrelore (2,9 %) ako pri klopidoogrele (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 klopidoogrelom ( $n = 14$  krvácaní, 0,2 %), z ktorých bolo fatálnych 11 v skupine s tikagrelorom a 1 v skupine s klopidoogrelom.

V celkovom výskyte fatálnych krvácaní nebol žiadny rozdiel.

**Zistenia týkajúce sa krvácania v štúdií PEGASUS**

V tabuľke 3 sú uvedené celkové výsledky udalostí súvisiacich s krvácaním v štúdií PEGASUS.

**Tabuľka 3 Analýza všetkých krvácaných príhod, Kaplanov-Meierov odhad v 36. mesiaci (štúdia PEGASUS)**

|                                                                                         | <b>tikagrelor 60 mg<br/>dvakrát denne + ASA<br/>N=6 958</b> |                                       | <b>Samotná<br/>ASA<br/>N=6 996</b> |                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|------------------|
| <b>Koncový ukazovateľ bezpečnosti</b>                                                   | <b>KM%</b>                                                  | <b>Pomer<br/>rizika<br/>(95 % IS)</b> | <b>KM %</b>                        | <b>p-hodnota</b> |
| <b>Kategórie krvácania podľa kritérií TIMI</b>                                          |                                                             |                                       |                                    |                  |
| Veľké krvácania podľa TIMI                                                              | 2,3                                                         | 2,32<br>(1,68; 3,21)                  | 1,1                                | <0,0001          |
| Fatálne                                                                                 | 0,3                                                         | 1,00<br>(0,44; 2,27)                  | 0,3                                | 1,0000           |
| ICH                                                                                     | 0,6                                                         | 1,33<br>(0,77; 2,31)                  | 0,5                                | 0,3130           |
| Iné veľké krvácania podľa TIMI                                                          | 1,6                                                         | 3,61<br>(2,31; 5,65)                  | 0,5                                | <0,0001          |
| Veľké alebo malé krvácania podľa TIMI                                                   | 3,4                                                         | 2,54<br>(1,93; 3,35)                  | 1,4                                | <0,0001          |
| Veľké alebo malé krvácania alebo krvácania vyžadujúce lekársku starostlivosť podľa TIMI | 16,6                                                        | 2,64<br>(2,35; 2,97)                  | 7,0                                | <0,0001          |
| <b>Kategórie krvácania podľa definície PLATO</b>                                        |                                                             |                                       |                                    |                  |
| Veľké krvácania podľa PLATO                                                             | 3,5                                                         | 2,57<br>(1,95; 3,37)                  | 1,4                                | <0,0001          |
| Fatálne/život ohrozujúce                                                                | 2,4                                                         | 2,38<br>(1,73; 3,26)                  | 1,1                                | <0,0001          |
| Iné veľké krvácania podľa PLATO                                                         | 1,1                                                         | 3,37<br>(1,95; 5,83)                  | 0,3                                | <0,0001          |
| Veľké alebo malé krvácania podľa PLATO                                                  | 15,2                                                        | 2,71<br>(2,40; 3,08)                  | 6,2                                | <0,0001          |

**Definície kategórií krvácania:**

**Veľké krvácanie podľa TIMI:** Fatálne krvácanie, ALEBO akékoľvek intrakraniálne krvácanie, ALEBO klinicky zjavné prejavy hemorágie spojené s poklesom hemoglobínu (Hgb)  $\geq 50$  g/l, alebo 15 % pokles hematokritu (Hct) v prípade nedostupnosti údajov o Hgb.

**Fatálne krvácanie:** Krvácať príhoda, ktorá viedla priamo k smrti v priebehu 7 dní.

**ICH:** Intrakraniálne krvácanie.

**Iné veľké krvácanie podľa TIMI:** Veľké non-fatálne krvácanie podľa TIMI iné než ICH.

**Malé krvácanie podľa TIMI:** Klinicky zjavné krvácanie s poklesom hemoglobínu o 30 – 50 g/l.

**Krvácanie vyžadujúce lekársku starostlivosť podľa TIMI:** Vyžadujúce zásah, ALEBO vedúce k hospitalizácii, ALEBO vyžadujúce vyšetrenie.

**Veľké fatálne/život ohrozujúce krvácanie podľa PLATO:** Fatálne krvácanie, ALEBO akékoľvek intrakraniálne krvácanie, ALEBO intraperikardiálne krvácanie s tamponádou srdca, ALEBO s hypovolemickým šokom alebo ťažkou hypotenziou vyžadujúcou podanie vazopresorov/inotropík alebo chirurgickú intervenciu, ALEBO klinicky zjavné krvácanie s poklesom hemoglobínu  $> 50$  g/l alebo s transfúziou  $\geq 4$  jednotiek erytrocytov.

**Iné veľké krvácanie podľa PLATO:** Významne vysilujúce krvácanie, ALEBO klinicky zjavné krvácanie s poklesom hemoglobínu o 30 – 50 g/l alebo s transfúziou 2 – 3 jednotiek erytrocytov.

**Malé krvácanie podľa PLATO:** Vyžaduje si lekársky zásah na zastavenie alebo zvládnutie krvácania.

V štúdií PEGASUS bol výskyt veľkého krvácania podľa kritérií TIMI pri tikagrelor v dávke 60 mg dvakrát denne vyšší ako pri samotnej ASA. Nepozorovalo sa zvýšené riziko fatálneho krvácania a pozorovalo sa len mierne zvýšenie výskytu intrakraniálneho krvácania v porovnaní s liečbou samotnou ASA. V štúdií sa vyskytlo niekoľko fatálnych krvácaných príhod, 11 (0,3 %) pri 60 mg tikagreloru a 12 (0,3 %) pri liečbe samotnou ASA. Pozorované zvýšené riziko výskytu veľkého krvácania podľa kritérií TIMI pri 60 mg tikagreloru bolo zapríčinené predovšetkým vyššou frekvenciou výskytu iného veľkého krvácania podľa kritérií TIMI zastúpeného udalosťami v gastrointestinálnej TOS.

Podobne zvýšený výskyt ako pri veľkom krvácaní podľa kritérií TIMI bol pozorovaný aj pri kategóriách krvácania zahŕňajúcich veľké alebo malé krvácania podľa kritérií TIMI, veľké krvácania podľa definície PLATO a veľké alebo malé krvácania podľa definície PLATO (pozri tabuľku 3). Ukončenie liečby pre krvácanie bolo častejšie pri 60 mg tikagreloru (6,2 %) v porovnaní s liečbou samotnou ASA (1,5 %). Väčšina týchto krvácaní bola menej závažná (klasifikované ako krvácania vyžadujúce lekársku starostlivosť podľa kritérií TIMI), napr. epistaxa, tvorba krvných podliatin a hematómov.

Profil krvácania pri 60 mg tikagreloru bol pre udalosti veľkého krvácania podľa kritérií TIMI, veľkého alebo malého krvácania podľa kritérií TIMI a veľkého krvácania podľa definície PLATO konzistentný v rámci viacerých vopred definovaných podskupín (napr. podľa veku, pohlavia, hmotnosti, rasy, geografického regiónu, súbežných ochorení, súbežnej liečby a anamnézy).

#### Intrakraniálne krvácanie:

Pre 60 mg tikagreloru a liečbu samotnou ASA sa hlásili podobné miery výskytu spontánneho intrakraniálneho krvácania ( $n = 13$ , 0,2 % v oboch liečebných skupinách). Pri liečbe 60 mg tikagreloru ( $n = 15$ , 0,2 %) v porovnaní s liečbou samotnou ASA ( $n = 10$ , 0,1 %) sa preukázalo mierne zvýšenie výskytu poúrazového intrakraniálneho krvácania a intrakraniálneho krvácania súvisiaceho s liečebným postupom. Pri 60 mg tikagreloru sa vyskytlo 6 fatálnych prípadov intrakraniálneho krvácania a pri liečbe samotnou ASA 5 prípadov. Výskyt intrakraniálneho krvácania bol v oboch liečebných skupinách nízky vzhľadom na to, že populácia štúdie sa vyznačovala významnou mierou komorbidít a KV rizikových faktorov.

#### Dyspnoe

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

V porovnaní s klopidoogrelom 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 klopidoogrelu) a závažného dyspnoe (0,38 % v prípade tikagreloru oproti 0,0 % v prípade klopidoogrelu). V absolútnom vyjadrení bolo toto riziko vyššie ako v celej populácii pacientov v štúdií 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 zlyhaním, 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 klopidoogrelom u 0,1 % pacientov. Vyšší výskyt dyspnoe pri tikagrelor ne súvisí s novým alebo zhoršujúcim sa srdcovým alebo pľúcny m ochorením (pozri časť 4.4). Tikagrelor nemá vplyv na výsledky testov funkcie pľúc.

V štúdií PEGASUS sa dyspnoe hlásilo u 14,2 % pacientov užívajúcich tikagrelor v dávke 60 mg dvakrát denne a u 5,5 % pacientov užívajúcich samotnú ASA. Rovnako ako v štúdií PLATO, väčšina hlásených prípadov dyspnoe bola miernej až stredne ťažkej intenzity (pozri časť 4.4). Pacienti, ktorí hlásili dýchavičnosť boli starší a mali na začiatku štúdie častejšie dýchavičnosť, CHOCHP alebo astmu.

#### Výšetrenia

Zvýšenie kyseliny močovej: V štúdií PLATO došlo k zvýšeniu kyseliny močovej v sére nad hornú hranicu normálu u 22 % pacientov dostávajúcich tikagrelor, v porovnaní s 13 % pacientov dostávajúcich klopidoogrel. V štúdií PEGASUS boli príslušné hodnoty 9,1 % pre 90 mg tikagreloru, 8,8 % pre 60 mg tikagreloru a 5,5 % pre placebo. Priemerná hladina kyseliny močovej v sére sa pri tikagrelore zvýšila približne o 15 % v porovnaní so zvýšením približne o 7,5 % pri klopidoogrele a po ukončení liečby sa znížila približne o 7 % v prípade tikagreloru, v prípade klopidoogrelu sa však žiadne zníženie nezistilo. V štúdií PEGASUS sa zistilo reverzibilné zvýšenie priemerných hladín kyseliny močovej v sére o 6,3 % pre 90 mg tikagreloru a 5,6 % pre 60 mg tikagreloru, v porovnaní s 1,5 % znížením v skupine s placebom. V štúdií PLATO bola frekvencia novej artritídy 0,2 % pri tikagrelore oproti 0,1 % pri klopidoogrele. V štúdií PEGASUS boli príslušné hodnoty frekvencie dny/dnovej artritídy 1,6 % pre 90 mg tikagreloru, 1,5 % pre 60 mg tikagreloru a 1,1 % pre placebo.

#### 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 je v jednorazových dávkach až do 900 mg dobre znášaný. Gastrointestinálna toxicita bola limitujúcim faktorom dávky v štúdií 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 antidotum na zvrátenie účinkov tikagreloru a tikagrelor nie je dialyzovateľný (pozri časť 5.2). Liečba predávkovania sa má riadiť štandardnou lokálnou 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.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antiagreganciá trombocytov okrem heparínu, ATC kód: B01AC24

#### Mechanizmus účinku

Orebriton obsahuje tikagrelor, liečivo patriace podľa chemickej štruktúry do skupiny cyklopentyltriazolopyrimidínov (CPTP), ktorý je perorálnym, priamo pôsobiacim, selektívnym antagonistom, reverzibilne sa viažucim na receptor P2Y<sub>12</sub>, ktorý zabraňuje aktivácii a agregácii krvných doštičiek sprostredkovanou ADP a závislej na P2Y<sub>12</sub>. Tikagrelor nezabraňuje väzbe ADP, ale po naviazaní na receptor P2Y<sub>12</sub> 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 adenosínu inhibíciou rovnovážnych nukleozidových transportérov-1 (ENT-1).

Zistilo sa, že tikagrelor u zdravých dobrovoľníkov a pacientov s AKS zvyrazňuje nasledujúce účinky indukované adenosínom: vazodilatácia (merané 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 adenosínu a klinickými výsledkami (napr. morbidita-mortalita) však nebola jasne vysvetlená.

### Farmakodynamické účinky

#### Nástup účinku

Tikagrelor u pacientov so stabilnou koronárnou artériovou chorobou (CAD) užívajúcich ASA vykazuje rýchly nástup farmakologického účinku, čo sa preukázalo priemernou inhibíciou agregácie krvných doštičiek (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 klopidoogrelu, pokiaľ je liečba ukončená v kratšej dobe ako 96 hodín pred zákrokom.

#### Údaje týkajúce sa prechodu na inú liečbu

Prechod z liečby klopidoogrelom 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 klopidoogrel má za následok absolútne zníženie IPA o 24,5 %. Pacientov možno prestaviť z liečby klopidoogrelom na tikagrelor bez akéhokoľvek prerušenia protidoštičkového účinku (pozri časť 4.2).

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinický dôkaz účinnosti a bezpečnosti tikagreloru je odvodený z dvoch skúšaní fázy 3:

- Štúdia PLATO [PLATelet Inhibition and Patient Outcomes], porovnávajúca tikagrelor oproti klopidoogrelu, oba podávané v kombinácii s ASA a ďalšou štandardnou liečbou.
- Štúdia PEGASUS TIMI-54 [PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients], porovnávajúca tikagrelor v kombinácii s ASA oproti liečbe samotnou ASA.

#### 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 (NSTEMI) alebo infarktu myokardu s eleváciou ST segmentu (STEMI), a ktorí spočiatku dostávali medikamentóznú 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 klopidoogrel v dávke 75 mg denne, na tomto rozdiel sa podieľal najmä výskyt KV smrti a IM. Pacienti dostali 300 mg nárazovú dávku klopidoogrelu (prípadne 600 mg v prípade PCI) alebo 180 mg tikagreloru.

Výsledok liečby sa prejavil skoro (zníženie absolútneho rizika [ARR] 0,6 % a zníženie relatívneho rizika [RRR] 12 % po 30 dňoch) a účinok liečby ostal rovnaký po celé obdobie 12 mesiacov, ARR/rok bolo 1,9 % a RRR 16 %. To naznačuje, že je vhodné liečiť pacientov tikagrelorom 90 mg dvakrát

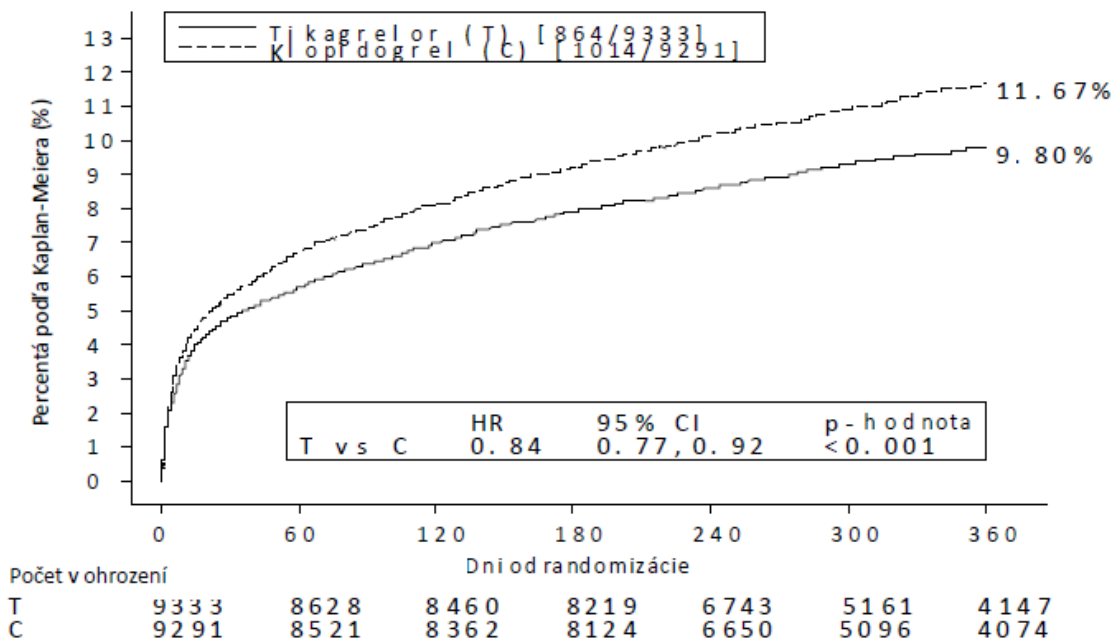
denne až 12 mesiacov (pozri časť 4.2). Liečbou 54 pacientov s AKS tikagrelorom namiesto klopido­gre­lu sa zabráni 1 aterotrombotickej príhode; liečbou 91 pacientov tikagrelorom namiesto klopido­gre­lu sa zabráni 1 KV smrti (pozri obrázok 1 a tabuľku 4).

Účinok liečby tikagrelorom sa oproti klopido­gre­lu ukazuje ako konzistentný v rámci rôznych podskupín pacientov, vrátane členenia podľa hmotnosti, pohlavia, diabetu v anamnéze, prechodného ischemického záchvatu alebo nehemoragickej cievej 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 (HR) pre primárny koncový ukazovateľ zo svetového hľadiska vychádza priaznivejšie účinnosť tikagreloru s výnimkou Severnej Ameriky, kde vychádza priaznivejšie účinnosť klopido­gre­lu, ktorá predstavovala približne 10 % celkovej skúmanej populácie (p-hodnota interakcie = 0,045). Výskumné analýzy poukázali na 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 vyjadruje odhad rizika prvého výskytu akejkoľvek udalosti zahrnutej do združeného koncového ukazovateľa účinnosti.

**Obrázok 1 Analýza primárneho klinického združeného koncového ukazovateľa KV smrti, IM a cievej 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 4). 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 medikamentóznú liečbu

a pacientov, u ktorých sa vykonala perkutánná koronárna intervencia (PCI) alebo koronárny artériový by-pass (CABG).

**Tabuľka 4 Analýza primárnych a sekundárnych koncových ukazovateľov účinnosti (štúdia PLATO)**

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

<sup>a</sup> ARR = zníženie absolútneho rizika; RRR = zníženie relatívneho rizika =  $(1 - \text{pomer rizika}) \times 100 \%$ . Hodnoty s negatívnym RRR naznačujú zvýšenie relatívneho rizika.

<sup>b</sup> S vylúčením tichého IM.

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> 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 štúdiu PLATO sa zistili súvislosti medzi skupinami genotypu a výsledkami štúdie PLATO. Lepší účinok tikagreloru oproti klopidoogrele v znížení výskytu závažných KV príhod nebol významne ovplyvnený genotypom CYP2C19 alebo ABCB1 pacienta. Podobne ako v celej štúdiu PLATO sa celkový výskyt veľkých krvácaní podľa definície PLATO pri tikagreloru a klopidoogrele neodlišoval, bez ohľadu na genotyp CYP2C19 alebo ABCB1. Výskyt veľkých krvácaní podľa definície PLATO nesúvisiacich s CABG bol pri tikagreloru v porovnaní s klopidoogrelom zvýšený u pacientov s jednou alebo viacerými nefunkčnými alelami CYP2C19, ale podobný ako pri klopidoogrele u pacientov bez nefunkčnej alely.

#### *Združený ukazovateľ účinnosti a bezpečnosti*

Združený ukazovateľ účinnosti a bezpečnosti (KV smrť, IM, cievná mozgová príhoda alebo veľké krvácanie podľa definície PLATO celkovo) naznačuje, že klinický prínos účinnosti tikagreloru v porovnaní s klopidoogrelom nie je anulovaný 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 páуз 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 páуз  $\geq 3$  sekundy. Ventrikulárne pauzy sa u pacientov v akútnej fáze vyskytovali častejšie pri tikagreloru (6,0 %) ako pri klopidoogrele (3,5 %); a po 1 mesiaci to bolo 2,2 % pri tikagreloru a 1,6 % pri klopidoogrele (pozri časť 4.4). Nárast výskytu ventrikulárnych páуз 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 klopidoogrelom 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 tikagreloru pre pacientov s a bez CHF v anamnéze a 3,8 % oproti 1,4 % pri klopidoogrele. Tento rozdiel nesúvisel so žiadnymi nežiaducimi klinickými dôsledkami (vrátane zavedenia kardiostimulátora) v tejto populácii pacientov.

#### Štúdia PEGASUS (anamnéza infarktu myokardu)

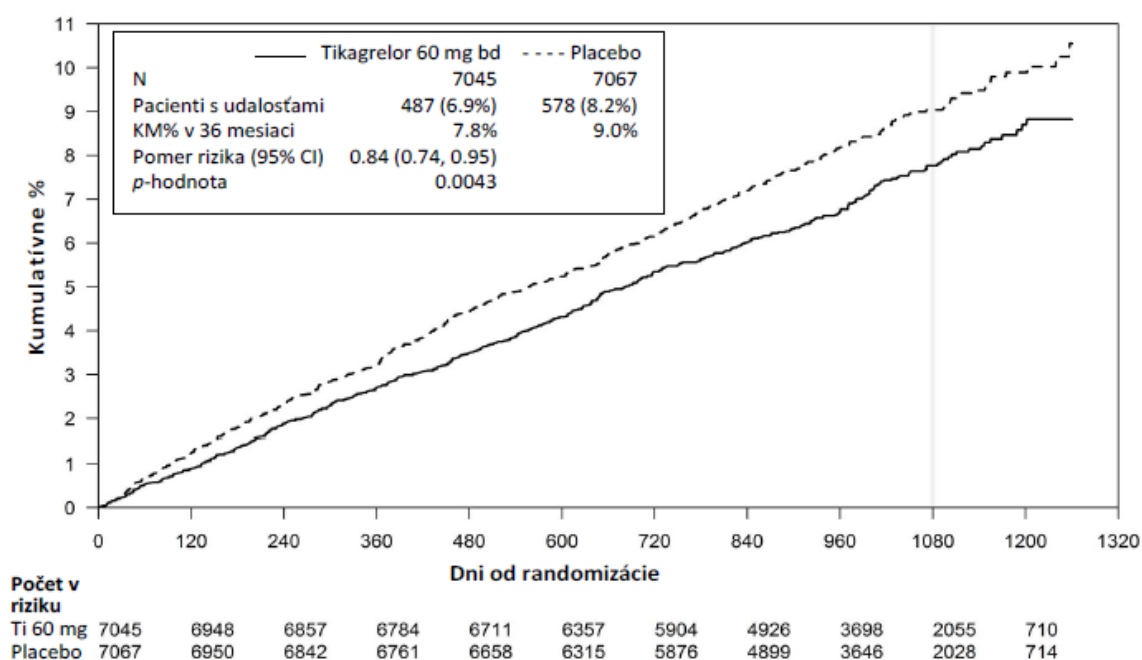
Štúdia PEGASUS TIMI-54 bola medzinárodná, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia s paralelnou skupinou a s dĺžkou určenou počtom udalostí potrebných pre štatistické vyhodnotenie (event-driven), zahŕňajúca 21 162 pacientov, ktorá hodnotila prevenciu aterosklerotických príhod pri tikagreloru podávanom v 2 dávkach (buď 90 mg dvakrát denne alebo 60 mg dvakrát denne) v kombinácii s nízkou dávkou ASA (75 – 150 mg), v porovnaní s liečbou samotnou ASA u pacientov s IM v anamnéze a ďalšími rizikovými faktormi aterosklerózy.

Pacienti boli vhodní na zaradenie do štúdie, ak boli vo veku 50 rokov alebo starší, mali IM v anamnéze (1 až 3 roky pred randomizáciou) a mali aspoň jeden z nasledujúcich rizikových faktorov aterosklerózy: vek  $\geq 65$  rokov, diabetes mellitus vyžadujúci liečbu, druhý predchádzajúci IM, potvrdenú CAD postihujúcu viaceré cievy alebo chronickú dysfunkciu obličiek v non-terminálnom štádiu.

Pacienti neboli vhodní na zaradenie do štúdie, ak sa u nich počas obdobia štúdie plánoval použiť antagonistu receptorov P2Y<sub>12</sub>, dipyridamol, cilostazol alebo antikoagulačná liečba; ak mali krvácanú poruchu alebo ischemickú cievnú mozgovú príhodu alebo intrakraniálne krvácanie v anamnéze, nádor centrálného nervového systému alebo abnormalitu intrakraniálnych ciev; ak mali v priebehu predchádzajúcich 6 mesiacov gastrointestinálne krvácanie alebo veľký chirurgický zákrok v priebehu predchádzajúcich 30 dní.

#### *Klinická účinnosť*

### **Obrázok 2    Analýza primárneho klinického združeného koncového ukazovateľa KV smrti, IM a cievnej mozgovej príhody (štúdia PEGASUS)**



**Tabuľka 5 – Analýza primárnych a sekundárnych koncových ukazovateľov účinnosti (štúdia PEGASUS)**

|                                                      | tikagrelor 60 mg dvakrát denne<br>+ASA, N=7 045 |      |                      | samotná ASA<br>N=7 067   |      | p-hodnota  |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------|----------------------|--------------------------|------|------------|
| Charakteristika                                      | Pacienti s<br>udalosťami                        | KM % | HR<br>(95% IS)       | Pacienti s<br>udalosťami | KM % |            |
| Primárny koncový ukazovateľ                          |                                                 |      |                      |                          |      |            |
| Združený pre KV<br>smrť/IM/cievnu<br>mozgovú príhodu | 487 (6,9%)                                      | 7,8% | 0,84<br>(0,74; 0,95) | 578 (8,2%)               | 9,0% | 0,0043 (s) |
| KV smrť                                              | 174 (2,5%)                                      | 2,9% | 0,83<br>(0,68; 1,01) | 210 (3,0%)               | 3,4% | 0,0676     |
| IM                                                   | 285 (4,0%)                                      | 4,5% | 0,84<br>(0,72; 0,98) | 338 (4,8%)               | 5,2% | 0,0314     |
| Cievna<br>mozgová<br>príhoda                         | 91 (1,3%)                                       | 1,5% | 0,75<br>(0,57; 0,98) | 122 (1,7%)               | 1,9% | 0,0337     |
| Sekundárny koncový ukazovateľ                        |                                                 |      |                      |                          |      |            |
| KV smrť                                              | 174 (2,5%)                                      | 2,9% | 0,83<br>(0,68; 1,01) | 210 (3,0%)               | 3,4% | -          |
| Úmrtnosť zo<br>všetkých príčin                       | 289 (4,1%)                                      | 4,7% | 0,89<br>(0,76; 1,04) | 326 (4,6%)               | 5,2% | -          |

Pomer rizika (HR) a p-hodnota sú vypočítané osobitne pre tikagrelor oproti liečbe samotnou ASA na základe Coxovho modelu proporcionálneho rizika s liečebnou skupinou ako jedinou vysvetľujúcou premennou.

Percentá KM vypočítané po 36 mesiacoch.

Poznámka: počty prvých udalostí pre zložky KV smrť, IM a cievna mozgová príhoda sú skutočné počty prvých udalostí pre každú zo zložiek a nesčítavajú sa do počtu udalostí v združenom koncovom ukazovateli.

(s) Predstavuje štatistickú významnosť (significance).

IS = interval spoľahlivosti; KV = kardiovaskulárna; HR = pomer rizika; KM = Kaplanov-Meierov odhad; IM = infarkt myokardu; N = počet pacientov.

Oba režimy s tikagrelorom, 60 mg dvakrát denne a 90 mg dvakrát denne, v kombinácii s ASA preukázali lepší účinok v prevencii aterotrombotických príhod v porovnaní so samotnou ASA (združený koncový ukazovateľ: KV smrť, IM a cievna mozgová príhoda), s konzistentným účinkom liečby počas celého obdobia štúdie a dosiahnutím RRR 16 % a ARR 1,27 % pre 60 mg tikagreloru a RRR 15 % a ARR 1,19 % pre 90 mg tikagreloru.

Hoci bol profil účinnosti 90 mg a 60 mg dávky podobný, bolo dokázané, že nižšia dávka je lepšie znášaná a má lepší bezpečnostný profil v súvislosti s rizikom krvácania a dyspnoe. Preto sa na prevenciu aterotrombotických príhod (KV smrť, IM a cievna mozgová príhoda) u pacientov s IM v anamnéze a vysokým rizikom aterotrombotickej príhody odporúča iba tikagrelor 60 mg dvakrát denne podávaný súbežne s ASA.

V porovnaní so samotnou ASA, tikagrelor v dávke 60 mg dvakrát denne významne znížil primárny združený koncový ukazovateľ KV smrti, IM a cievnej mozgovej príhody. Každá zo zložiek prispela k zníženiu primárneho združeného koncového ukazovateľa (RRR KV smrti 17 %, RRR IM 16 % a RRR cievnej mozgovej príhody 25 %).

RRR pre združený koncový ukazovateľ od 1. do 360. dňa (RRR 17 %) a od 361. dňa ďalej (RRR 16 %) bolo podobné. K dispozícii sú obmedzené údaje o účinnosti a bezpečnosti tikagreloru pri predĺženej liečbe trvajúcej viac ako 3 roky.

Nebol nájdený žiadny dôkaz o prínose (neprišlo k zníženiu primárneho koncového ukazovateľa zloženého z KV úmrtia, infarktu myokardu a cievnej mozgovej príhody, ale zvýšeniu závažného krvácania), pri užívaní tikagreloru 60 mg dvakrát denne u klinicky stabilných pacientov > 2 roky od infarktu myokardu alebo viac ako jeden rok po ukončení predchádzajúcej liečby inhibítorom receptora ADP (pozri tiež časť 4.2).

#### *Klinická bezpečnosť*

Počet prerušení liečby s tikagrelorom 60 mg kvôli krvácaniu a dýchavičnosti bol vyšší u pacientov > 75 rokov (42 %) ako u mladších pacientov (rozmedzie: 23-31 %), s rozdielom v porovnaní s placebom vyšším ako 10 % (42 % oproti. 29 %), u pacientov > 75 rokov.

#### Pediatrická populácia

V randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii fázy III s paralelnými skupinami (HESTIA 3) bolo 193 pediatrických pacientov (vo veku od 2 rokov do menej ako 18 rokov) s kosáčikovitou anémiou randomizovaných na užívanie placebo alebo tikagreloru v dávkach od 15 mg do 45 mg dvakrát denne v závislosti od telesnej hmotnosti. Tikagrelor viedol k strednej hodnote inhibície krvných doštičiek 35 % pred podaním dávky a 56 % inhibícii krvných doštičiek 2 hodiny po podaní dávky v rovnovážnom stave.

V porovnaní s placebom sa nezaznamenal žiadny klinický prínos tikagreloru v miere výskytu vazookluzívnych kríz.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim tikagrelor vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s akútnym koronárnym syndrómom (AKS) a infarkt myokardu (IM) v anamnéze (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

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

#### Absorpcia

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 dobrovoľníkom je  $C_{\max}$  529 ng/ml a AUC 3 451 ng\*h/ml. Pomer metabolit/pôvodné liečivo pre  $C_{\max}$  je 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. Na základe populačnej farmakokinetickkej analýzy štúdie PEGASUS bol medián  $C_{\max}$  tikagreloru v rovnovážnom stave 391 ng/ml a AUC 3 801 ng\*h/ml pre dávku 60 mg tikagreloru. Pre dávku 90 mg tikagreloru bola  $C_{\max}$  v rovnovážnom stave 627 ng/ml a AUC 6 255 ng\*h/ml.

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 s celými tabletami s ohľadom na AUC a  $C_{\max}$  tikagreloru a aktívneho metabolitu. Úvodná expozícia (0,5 a 1 hodinu po podaní dávky) po podaní 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.

#### Distribúcia

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 %).

#### Biotransformácia

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<sub>12</sub> pre ADP v podmienkach *in vitro* tiež aktívny. Systémová expozícia aktívnemu metabolitu predstavuje približne 30 – 40 % systémovej expozície tikagreloru.

#### Eliminácia

Primárnou cestou eliminácie tikagreloru je metabolizácia v pečeni. V prípade podávania rádioizotopom značeného tikagreloru sa zachytí v priemere približne 84 % rádioizotopom značenej dávky (57,8 % v stolici, 26,5 % v moči). Detegované množstvá tikagreloru a aktívneho metabolitu v moči v oboch 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.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### Starší pacienti

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

##### Pediatrická populácia

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov u detí s kosáčikovitou anémiou (pozri časti 4.2 a 5.1).

V štúdií HESTIA 3 sa pacientom vo veku od 2 rokov do menej ako 18 rokov s telesnou hmotnosťou  $\geq 12$  až  $\leq 24$  kg podával tikagrelor vo forme dispergovateľných 15 mg tabliet určených deťom v dávke 15 mg dvakrát denne, s telesnou hmotnosťou  $>24$  až  $\leq 48$  kg v dávke 30 mg dvakrát denne a s telesnou hmotnosťou  $>48$  kg v dávke 45 mg dvakrát denne. Na základe farmakokinetickej analýzy populácie bola priemerná hodnota AUC v rozmedzí od 1 095 ng\*h/ml do 1 458 ng\*h/ml a priemerná hodnota  $C_{\max}$  v rozmedzí od 143 ng/ml do 206 ng/ml v rovnovážnom stave.

#### Pohlavie

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

#### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ťažkou 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 s ťažkou poruchou funkcie pečene a nie sú k dispozícii farmakokinetické údaje u pacientov so stredne ťažkou 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 ťažkou 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 % (o 20 % po úprave podľa telesnej hmotnosti) vyššia ako u belochov. Expozícia u pacientov, ktorí uviedli hispánsky alebo latinskoamerický pôvod bola podobná ako u belochov.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

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 menej významné 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 známk 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).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

manitol (E421)

dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého (E341)

sodná soľ karboxymetylškrobu

hypromelóza

stearát horečnatý (E470b)

#### Obal tablety

hypromelóza

oxid titaničitý (E171)

makrogol

červený oxid železitý (E172)

čierny oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Škatuľa obsahujúca priehľadný PVC-PVDC/Al blister s 10 alebo 14 filmom obalenými tabletami.

Veľkosť balenia 10, 14, 28, 30, 56, 60, 100 alebo 168 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

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

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

16/0046/22-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 25. februára 2022

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

09/2025