

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Orebriton 90 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 90 mg tikagreloru.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Kulaté bikonvexní žluté tablety označené „90“ o průměru 9 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Orebriton podávaný s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) je indikován k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů s

- akutním koronárním syndromem (ACS) nebo
- infarktem myokardu (IM) v anamnéze a vysokým rizikem vývoje aterotrombotických příhod (viz body 4.2 a 5.1).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Pacienti užívající přípravek Orebriton mají též užívat nízkou udržovací dávku ASA 75-150 mg denně, pokud není specificky kontraindikována.

##### Akutní koronární syndromy

Léčba přípravkem Orebriton se zahajuje podáním jedné iniciální dávky 180 mg (dvě tablety po 90 mg) a dále se pokračuje dávkou 90 mg dvakrát denně. Léčba přípravkem Orebriton 90 mg dvakrát denně se doporučuje u pacientů s ACS po dobu 12 měsíců, pokud není přerušeni léčby klinicky indikováno (viz bod 5.1).

Vysazení ASA lze zvážit po 3 měsících u pacientů s ACS, kteří podstoupili perkutánní koronární intervenci (PCI) a mají zvýšené riziko krvácení. V takovém případě má léčba tikagrelorem jako jediná antiagregační léčba pokračovat po dobu 9 měsíců (viz bod 4.4).

##### Infarkt myokardu v anamnéze

U pacientů s anamnézou IM alespoň jeden rok a vysokým rizikem aterotrombotických příhod se doporučuje podávat přípravek Orebriton 60 mg dvakrát denně, pokud se požaduje pokračovací léčba (viz bod 5.1). Léčbu lze zahájit bez přerušeni jako pokračování po úvodní jednorocní léčbě přípravkem Orebriton 90 mg nebo jiné léčby inhibitory receptoru pro adenosin difosfát (ADP) u pacientů s ACS a vysokým rizikem aterotrombotických příhod. Léčbu lze též zahájit až dva roky od

ataky IM nebo v průběhu jednoho roku od ukončení předchozí léčby inhibítorem ADP receptoru. Existují pouze omezené údaje o účinnosti a bezpečnosti tikagreloru při pokračovací léčbě delší než 3 roky.

Pokud je třeba změna medikace, první dávka přípravku Orebriton se má podat 24 hodin po poslední dávce jiného antiagregačního léčivého přípravku.

#### Vynechaná dávka

Je třeba předcházet vynechání dávky. Pokud pacient zapomene na dávku přípravku Orebriton, užije tabletu (další dávku) v pravidelném čase.

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti*

U starších pacientů není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

##### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

##### *Porucha funkce jater*

Tikagrelor nebyl hodnocen u pacientů se závažnou poruchou funkce jater a použití u těchto pacientů je tedy kontraindikováno (viz bod 4.3). U pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater jsou dostupné pouze omezené informace. Nedoporučuje se upravovat dávku, ale tikagrelor se má užívat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2). U pacientů s mírnou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

##### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost tikagreloru u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. Použití tikagreloru u dětí se srpkovitou anémií není relevantní (viz body 5.1 a 5.2).

#### Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Orebriton lze podat s jídlem i bez jídla.

U pacientů, kteří nemohou tabletu(y) spolknout celou(é), lze tablety rozdrtit na jemný prášek a smísit s polovinou sklenice vody a ihned vypít. Sklenici je třeba vypláchnout polovinou sklenice vody a obsah vypít. Směs lze podat též přes nazogastrickou sondu (CH8 nebo větší). Po podání směsi je důležité nazogastrickou sondu vypláchnout vodou.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1 (viz bod 4.8).
- Patologické aktivní krvácení.
- Anamnéza intrakraniálního krvácení (viz bod 4.8).
- Závažná porucha funkce jater (viz body 4.2, 4.4 a 5.2).
- Souběžné podávání tikagreloru se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazolem, klarithromycinem, nefazodonem, ritonavirem a atazanavirem), neboť souběžné podávání může vést k podstatnému zvýšení expozice tikagreloru (viz bod 4.5).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Riziko krvácení

Použití tikagreloru u pacientů se známým zvýšeným rizikem krvácení se má zvážit s ohledem na prospěch z pohledu prevence aterotrombotických příhod (viz body 4.8 a 5.1). Pokud je klinicky indikováno, tikagrelor se má podávat opatrně u následujících skupin pacientů:

- Pacienti se sklonem ke krvácení (např. v důsledku nedávného traumatu, nedávného chirurgického výkonu, poruchy koagulace, akutního nebo recentního gastrointestinálního krvácení) nebo u nichž je zvýšené riziko traumatu. Použití tikagreloru je kontraindikováno u pacientů s aktivním patologickým krvácením u pacientů s anamnézou intrakraniálního krvácení a pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).
- Pacienti, kteří souběžně užívají přípravky, které mohou zvyšovat riziko krvácení (např. nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID), perorální antikoagulancia a/nebo fibrinolytika v průběhu 24 hodin od podání tikagreloru).

Ve dvou randomizovaných kontrolovaných studiích (TICO a TWILIGHT) u pacientů s ACS, kteří podstoupili PCI výkon se stentem uvolňujícím léčivo, bylo prokázáno, že přerušeni léčby ASA po 3 měsících duální antiagregační léčby tikagrelorem a ASA (DAPT) a pokračování v léčbě tikagrelorem jako jedinou antiagregační léčbou (SAPT) po dobu 9 a 12 měsíců, v uvedeném pořadí, snižuje riziko krvácení bez pozorovaného zvýšení rizika závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE) ve srovnání s pokračující léčbou DAPT.

Rozhodnutí o ukončení léčby ASA po 3 měsících a pokračování v léčbě tikagrelorem jako jedinou antiagregační léčbou po dobu 9 měsíců u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení má být založeno na klinickém úsudku, který zvažuje riziko krvácení oproti riziku trombotických příhod (viz bod 4.2).

Transfuze trombocytů nesnížila antiagregační účinek tikagreloru u zdravých dobrovolníků a klinický přínos u krvácejících pacientů je nepravděpodobný. Souběžné podání tikagreloru a desmopresinu nesnižuje dobu krvácení, a tak je nepravděpodobné, že by byl desmopresin účinný v klinické léčbě krvácivých příhod (viz bod 4.5).

Antifibrinolytická léčba (kyselina aminokapronová nebo kyselina tranexamová) a/nebo léčba rekombinantním faktorem VIIa mohou zvyšovat hemostázu. V léčbě tikagrelorem lze pokračovat, pokud byl zjištěn důvod krvácení a krvácení je pod kontrolou.

#### Chirurgická léčba

Pacienti mají být poučeni, že mají informovat lékaře a zubní lékaře, že užívají tikagrelor, před jakoukoliv plánovanou operací a předtím, než začnou užívat jakýkoliv nový léčivý přípravek.

U pacientů, kteří podstoupili koronární arteriální bypass (CABG) ve studii PLATO, měl tikagrelor vyšší počet krvácení než klopidogrel, pokud byla léčba tikagrelorem přerušena v průběhu 1 dne před chirurgickým zákrokem, ale podobnou frekvenci závažných krvácení jako klopidogrel, když byla léčba přerušena 2 nebo více dnů před chirurgickým zákrokem (viz bod 4.8). Pokud je u pacienta plánována operace a není žádoucí antiagregační účinek, je třeba tikagrelor vysadit 5 dnů před operací (viz bod 5.1).

#### Pacienti s anamnézou ischemické cévní mozkové příhody

Pacienti s ACS a anamnézou ischemické cévní mozkové příhody mohou být léčeni tikagrelorem po dobu až 12 měsíců (studie PLATO).

Pacienti s anamnézou IM a předchozí anamnézou ischemické cévní mozkové příhody nebyli zařazeni do studie PEGASUS. Protože nejsou dostupné údaje, nedoporučuje se pokračovat v léčbě po jednom roce.

#### Porucha funkce jater

Tikagrelor je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 4.3). Zkušenosti s tikagrelorem u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater jsou pouze omezené, a proto se u těchto pacientů doporučuje opatrnost (viz body 4.2 a 5.2).

### Pacienti s rizikem bradykardie

Holterovo monitorování EKG prokázalo zvýšenou frekvenci většinou asymptomatických komorových pauz během léčby tikagrelorem ve srovnání s klopidogrelem. Pacienti se zvýšeným rizikem bradykardie (např. pacienti bez kardiostimulátoru se sick sinus syndromem, AV blokádou 2. a 3. stupně nebo synkopou vyvolanou bradykardií) byli vyloučeni ze studií hodnotících bezpečnost a účinnost tikagreloru. Vzhledem k tomu, že jsou klinické zkušenosti s tikagrelorem u těchto pacientů omezené, doporučuje se opatrnost (viz bod 5.1).

Dále je třeba opatrnosti, pokud je tikagrelor podáván souběžně s léčivými přípravky, které vyvolávají bradykardii. Při souběžném podávání jednoho nebo více léčivých přípravků ve studii PLATO, které vyvolávají bradykardii (tj. 96 % betablokátory, 33 % blokátory kalciového kanálu diltiazem a verapamil a 4 % digoxin) (viz bod 4.5) nebyly prokázány klinicky významné nežádoucí účinky.

V průběhu podstudie Holter studie PLATO mělo v akutní fázi ACS více pacientů léčených tikagrelorem než pacientů léčených klopidogrelem komorové pauzy  $\geq 3$  sekundy. Zvýšení komorových pauz v průběhu akutní fáze ACS detekovaných Holterem bylo vyšší u pacientů s chronickým srdečním selháním (CHF) ve srovnání s celkovou studijní populací, ale nikoliv po jednom měsíci, nebo ve srovnání s klopidogrelem. S touto dysbalancí nebyly v této populaci pacientů spojeny žádné nežádoucí klinické konsekvence (včetně synkopy nebo voperování kardiostimulátoru) (viz bod 5.1).

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů užívajících tikagrelor (viz bod 4.8) hlášeny případy bradyarytmie a AV blokády a to především u pacientů s AKS, kde pozorování mohou být ovlivněna také srdeční ischemií a souběžně užívanými léky snižujícími srdeční frekvenci nebo ovlivňujícími vodivost srdce. Před úpravou léčby je třeba zhodnotit klinický stav pacienta a souběžnou medikaci jako možnou příčinu.

### Dušnost

Dušnost byla hlášena u pacientů léčených tikagrelorem. Dušnost je obvykle mírné až střední intenzity a často ustupuje bez nutnosti přerušit léčbu. Pacienti s astmatem/chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) mohou mít zvýšené absolutní riziko výskytu dušnosti při užívání tikagreloru (viz bod 4.8). Tikagrelor se má používat opatrně u pacientů s anamnézou astmatu a/nebo CHOPN. Mechanismus nebyl zjištěn. Pokud si pacient stěžuje na nově vzniklou, protrahovanou nebo zhoršující se dušnost, je třeba ji zevrubně zhodnotit a pokud není tolerována, je třeba léčbu tikagrelorem přerušit. Další údaje viz bod 4.8.

### Centrální spánková apnoe

Po uvedení přípravku na trh byla u pacientů užívajících tikagrelor hlášena centrální spánková apnoe včetně Cheyneova-Stokesova dýchání. Pokud je podezření na centrální spánkovou apnoe, je třeba zvážit další klinické vyšetření.

### Zvýšení hladin kreatininu

V průběhu léčby tikagrelorem se mohou zvyšovat hladiny kreatininu (viz bod 4.8). Mechanismus nebyl vysvětlen. Funkce ledvin se má kontrolovat podle obvyklé lékařské praxe. U pacientů s ACS se doporučuje zkontrolovat funkci ledvin též jeden měsíc po zahájení léčby tikagrelorem a se zvláštní pozorností věnovanou pacientům  $\geq 75$  let, pacientům se středně závažnou/závažnou poruchou funkce ledvin a pacientům léčeným blokátory angiotenzinových receptorů (ARB).

### Zvýšení hladin kyseliny močové

V průběhu léčby tikagrelorem se může objevit hyperurikemie (viz bod 4.8). Je třeba opatrnosti, pokud je tikagrelor podáván pacientům s anamnézou hyperurikemie nebo dnové artritidy. Jako preventivní opatření se nedoporučuje podávat tikagrelor pacientům s nefropatií vyvolanou kyselinou močovou.

### Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

Při použití tikagreloru byla velmi vzácně hlášena trombotická trombocytopenická purpura (TTP). Je

charakterizována trombocytopenií a mikroangiopatickou hemolytickou anemií v kombinaci s neurologickými nálezy, renální dysfunkcí nebo horečkou. TTP je potenciálně život ohrožující stav, který vyžaduje rychlou léčbu včetně plazmaferézy.

#### Interference s funkčními testy trombocytů používaných k diagnostice heparinem indukované trombocytopenie (HIT)

V testu heparinem indukované aktivace trombocytů (HIPA), který se používá k diagnostice HIT, anti-platelet faktor 4/protilátky proti heparinu v séru pacienta aktivují v přítomnosti heparinu trombocyty zdravého dárce.

U pacientů, kterým byl podáván tikagrelor, byly hlášeny falešně negativní výsledky funkčního testu trombocytů (včetně testu HIPA, neomezuje se však pouze na test HIPA) na HIT. To souvisí s inhibicí receptoru P2Y<sub>12</sub> na trombocytech zdravého dárce tikagrelorem, který je při testování v séru/plazmě pacienta. Pro interpretaci funkčních testů trombocytů HIT je nezbytná informace o souběžné léčbě tikagrelorem.

U pacientů, u kterých se vyvinula HIT, se má posoudit poměr přínosů a rizik při pokračování léčby tikagrelorem a je třeba zvážit protrombotický status HIT a zvýšené riziko krvácení při souběžném podávání antikoagulans a tikagreloru.

#### Další

Na základě vztahu pozorovaného ve studii PLATO mezi udržovací dávkou ASA a relativní účinností tikagreloru ve srovnání s klopido-grelem se nedoporučuje souběžně podávat tikagrelor a vysoké udržovací dávky ASA (> 300 mg) (viz bod 5.1).

#### Předčasné přerušení léčby

Předčasné přerušení jakékoli antiagregační léčby, včetně tikagreloru, může vést ke zvýšení rizika kardiovaskulární (CV) smrti, IM nebo cévní mozkové příhody v důsledku základního onemocnění. Proto se má předčasné přerušení léčby vyloučit.

#### Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Tikagrelor je převážně substrátem pro CYP3A4 a mírným inhibítozem CYP3A4. Tikagrelor je též substrátem pro glykoprotein-P (P-gp) a slabým inhibítozem P-gp a může zvyšovat expozici k substrátům pro P-gp. Tikagrelor je inhibítozem proteinu rezistence k léčbě rakoviny prsu, známého jako BCRP.

#### Vliv léčivých a jiných přípravků na tikagrelor

##### Inhibitory CYP3A4

- *Silné inhibitory CYP3A4* – souběžné podávání tikagreloru a ketokonazolu zvyšovalo C<sub>max</sub> a AUC až 2,4krát, resp. 7,3krát. Hodnoty C<sub>max</sub> a AUC aktivního metabolitu byly sníženy o 89 %, resp. 56 %. Jiné účinné inhibitory CYP3A4 (klarithromycin, nefazodon, ritonavir a atazanavir) budou mít pravděpodobně stejný vliv, a proto je souběžné podávání silných inhibitorů CYP3A4 s tikagrelorem kontraindikováno (viz bod 4.3).
- *Středně silné inhibitory CYP3A4* – souběžné podávání diltiazemu a tikagreloru zvyšovalo hodnoty C<sub>max</sub> o 69 % a AUC až 2,7krát u tikagreloru a snižovalo hodnotu C<sub>max</sub> o 38 % a neměnilo AUC aktivního metabolitu. Nebyl prokázán vliv tikagreloru na plazmatické koncentrace diltiazemu. Lze očekávat, že jiné středně účinné inhibitory CYP3A4 (např. amprenavir, aprepitant, erythromycin a flukonazol) mohou mít podobný efekt a mohou být podávány souběžně s tikagrelorem.
- Při denní konzumaci velkého množství grapefruitové šťávy (3 x 200 ml) bylo pozorováno 2násobné zvýšení expozice tikagreloru. Předpokládá se, že u většiny pacientů není takto velké

zvýšení expozice klinicky relevantní.

#### Induktory CYP3A

Souběžné podávání rifampicinu a tikagreloru snižovalo hodnoty  $C_{max}$  a AUC tikagreloru o 73 %, resp. 86 %. Hodnota  $C_{max}$  aktivního metabolitu zůstala nezměněna a hodnota AUC se snížila o 46 %, u jiných induktorů CYP3A4 (např. fenytoin, karbamazepin a fenobarbital) lze očekávat snížení expozice tikagreloru. Souběžné podávání tikagreloru a účinných induktorů CYP3A4 může snižovat expozici a účinnost tikagreloru, a proto se jejich souběžné podávání s tikagrelorem nedoporučuje.

#### Cyklosporin (inhibitor P-gp a CYP3A4)

Souběžné podávání cyklosporinu (600 mg) a tikagreloru zvyšovalo  $C_{max}$  a AUC tikagreloru 2,3násobně, resp. 2,8násobně. V přítomnosti cyklosporinu byla AUC aktivního metabolitu zvýšena o 32 % a  $C_{max}$  snížena o 15 %.

Nejsou dostupné údaje o souběžném podávání tikagreloru s dalšími aktivními látkami, které jsou také silnými inhibitory P-gp a středně silnými inhibitory CYP3A4 (např. verapamil, chinidin), které také mohou zvyšovat expozici tikagreloru. Pokud nelze souběžné podávání vyloučit, je třeba opatrnosti.

#### Další

Klinicko farmakologické interakční studie prokázaly, že souběžné podávání tikagreloru s heparinem, enoxaparinem a kyselinou acetylsalicylovou nebo desmopresinem nemá vliv na farmakokinetiku tikagreloru nebo jeho aktivního metabolitu nebo na ADP indukovanou agregaci trombocytů ve srovnání se samotným tikagrelorem. Pokud je to klinicky indikováno, je třeba podávat léčivé přípravky, která ovlivňují hemostázu, v kombinaci s tikagrelorem opatrně.

U pacientů s ACS léčených morfinem (35% snížení expozice tikagreloru) byla pozorována zpožděná a snížená expozice perorálním inhibitorům P2Y<sub>12</sub>, včetně tikagreloru a aktivního metabolitu tikagreloru. Tato interakce může souviset se sníženou gastrointestinální motilitou a vztahuje se i na jiné opioidy. Klinický význam není znám, údaje však naznačují možnost snížení účinnosti tikagreloru u pacientů současně léčených tikagrelorem a morfinem. U pacientů s ACS, kteří nemohou ukončit léčbu morfinem, a je žádoucí rychlá inhibice P2Y<sub>12</sub>, lze zvážit použití parenterálně podávaného inhibitoru P2Y<sub>12</sub>.

#### Vliv tikagreloru na jiné léčivé přípravky

##### Léčivé přípravky metabolizované CYP3A4

- *Simvastatin* – souběžné podávání tikagreloru a simvastatinu zvyšovalo  $C_{max}$  a AUC simvastatinu o 81 %, resp. 56 % a zvyšovalo  $C_{max}$  a AUC kyseliny simvastatinu o 64 %, resp. 52 % s individuálním zvýšením až na 2-3násobek. Souběžné podávání tikagreloru a simvastatinu v dávkách vyšších než 40 mg denně může vyvolat nežádoucí účinky simvastatinu a má být zváženo z pohledu možného prospěchu. Nebyl prokázán vliv simvastatinu na plazmatické koncentrace tikagreloru. Tikagrelor může mít podobný vliv na lovastatin. Nedoporučuje se souběžné podávání tikagreloru a simvastatinu nebo lovastatinu v dávkách vyšších než 40 mg.
- *Atorvastatin* – souběžné podávání atorvastatinu a tikagreloru zvýšilo hodnoty  $C_{max}$  a AUC kyseliny atorvastatinu o 23 %, resp. 36 %. Podobný vzestup  $C_{max}$  a AUC byl pozorován u všech kyselých metabolitů atorvastatinu. Tyto změny nejsou považovány za klinicky významné.
- Nelze vyloučit podobný vliv na jiné statiny metabolizované CYP3A4. Pacienti zařazení do studie PLATO dostávali tikagrelor a různé jiné statiny bez problémů spojených s bezpečností, přičemž tyto přípravky užívalo celkem 93 % pacientů zařazených do studie PLATO.

Tikagrelor je mírný inhibitor CYP3A4. Souběžné podávání tikagreloru a substrátů pro CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem (např. cisaprid nebo námelové alkaloidy) se nedoporučuje, neboť tikagrelor může zvyšovat expozici těmto léčivým přípravkům.

#### Substráty P-gp (včetně digoxinu a cyklosporinu)

Souběžné podávání tikagreloru zvyšuje  $C_{max}$  a AUC digoxinu o 75 %, resp. o 28 %. Průměrné hodnoty koncentrací digoxinu byly při současném podávání tikagreloru zvýšeny o přibližně 30 % s jednotlivými až 2násobnými maximy. Hodnoty  $C_{max}$  a AUC tikagreloru a aktivního metabolitu se v přítomnosti digoxinu nemění. Z tohoto důvodu se doporučuje pečlivé klinické a/nebo laboratorní monitorování, pokud se souběžně s tikagrelorem podávají léčiva s úzkým terapeutickým indexem a metabolismem závislým na P-gp, jako je např. digoxin.

Nebyl zjištěn vliv tikagreloru na sérové hladiny cyklosporinu. Vliv tikagreloru na jiné substráty P-gp nebyl studován.

#### Léčivé přípravky metabolizované CYP2C9

Souběžné podávání tikagreloru a tolbutamidu nemělo za následek změnu plazmatických koncentrací obou léčivých přípravků, což předpokládá, že tikagrelor není inhibítoem CYP2C9 a je nepravděpodobné, že by tikagrelor ovlivňoval metabolismus léčivých přípravků jako je warfarin a tolbutamid zprostředkovaný CYP2C9.

#### Rosuvastatin (substrát proteinu BCRP)

Tikagrelor prokazatelně zvyšoval koncentrace rosuvastatinu, což může vést ke zvýšenému riziku myopatie včetně rabdomyolýzy. Je třeba zvážit výhody prevence závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod při užívání rosuvastatinu ve srovnání s riziky spojenými se zvýšenými koncentracemi rosuvastatinu v plazmě.

#### Perorální antikoncepce

Souběžné podávání tikagreloru a levonorgestrelu a ethinylestradiolu zvyšovalo expozici ethinylestradiolu o asi 20 %, ale neměnilo farmakokinetiku levonorgestrelu. Nepředpokládá se klinicky významný vliv na účinnost perorální antikoncepce, pokud je levonorgestrel a ethinylestradiol podáván souběžně s tikagrelorem.

#### Léčivé přípravky vyvolávající bradykardii

Při podávání tikagreloru souběžně s léčivými přípravky, které vyvolávají bradykardii, se doporučuje opatrnost, vzhledem k pozorovaným a obvykle asymptomatickým komorovým pauzám a bradykardii (viz bod 4.4). Ve studii PLATO však při současném podávání jednoho nebo více léčivých přípravků vyvolávajících bradykardii (tj. 96 % betablokátory, 33 % blokátoy kalciového kanálu diltiazem a verapamil a 4 % digoxin) nebyly pozorovány klinicky významné nežádoucí účinky.

#### Jiná souběžná léčba

V klinických studiích byl tikagrelor podáván souběžně s ASA, inhibitory protonové pumpy, statiny, betablokátory, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) a blokátoy receptoru pro angiotenzin podle potřeby k dlouhodobé léčbě doprovodných onemocnění a krátkodobě také heparin, nízkomolekulární heparin a intravenózní inhibitory GpIIb/IIIa (viz bod 5.1). Neprokázano se, že by docházelo ke klinicky významným nežádoucím interakcím s těmito léčivými přípravky.

Souběžné podávání tikagreloru a heparinu, enoxaparinu nebo desmopresinu nemá vliv na parciální aktivovaný tromboplastinový čas (aPTT), aktivovaný koagulační čas (ACT) nebo výsledky stanovení faktoru Xa. Vzhledem k potenciálu farmakodynamické interakce je však třeba opatrnosti při souběžném podávání tikagreloru a léčivých přípravků ovlivňujících hemostázu.

Vzhledem k hlášení kožního krvácení při podávání SSRI (tj. paroxetin, sertralin a citalopram) se doporučuje opatrnost při souběžném podávání SSRI a tikagreloru, neboť může dojít ke zvýšení rizika krvácení.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Ženy ve fertilním věku

Ženy v plodném věku mají v průběhu léčby tikagrelorem používat vhodnou antikoncepci, aby se předešlo otěhotnění.

### Těhotenství

Údaje o podávání tikagreloru těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání tikagreloru se v průběhu těhotenství nedoporučuje.

### Kojení

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování tikagreloru a jeho metabolitů do mléka (viz bod 5.3). Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit podávání tikagreloru.

### Fertilita

Tikagrelor nemá vliv na samčí nebo samičí fertilitu u zvířat (viz bod 5.3).

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tikagrelor nemá žádný vliv nebo má pouze zanedbatelný vliv na schopnost řídit a ovládat stroje. V průběhu léčby tikagrelorem byly hlášeny případy závratě a zmatenosti. Pacienti, kteří zaznamenají tyto příznaky, by měli být opatrní, pokud řídí nebo obsluhují stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil tikagreloru byl hodnocen ve dvou velkých „outcome“ klinických studiích fáze 3 (PLATO a PEGASUS), které zařadily více než 39 000 pacientů (viz bod 5.1).

Ve studii PLATO byl u pacientů na tikagreloru zjištěn vyšší výskyt přerušení léčby v důsledku nežádoucích účinků než u klopidoogrelu (7,4 % vs. 5,4 %). Ve studii PEGASUS byl u pacientů na tikagreloru zjištěn vyšší výskyt přerušení léčby v důsledku nežádoucích účinků ve srovnání se samotnou ASA (16,1 % pro tikagrelor 60 mg a ASA vs. 8,5 % pro samotnou ASA). Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem u pacientů léčených tikagrelorem bylo krvácení a dušnost (viz bod 4.4).

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly identifikovány ve studiích s tikagrelorem nebo byly hlášeny z poregistračního sledování (Tabulka 1).

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle terminologie MedDRA tříd orgánových systémů (SOC). V každé SOC jsou nežádoucí účinky uvedeny podle kategorií četností. Četnosti jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 1 Nežádoucí účinky podle četnosti a třídy orgánových systémů (SOC)**

SOC	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
<i>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</i>			Krvácení z nádoru <sup>a</sup>	
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Krvácení v důsledku poruchy krve <sup>b</sup>			Trombotická trombocytopenická purpura <sup>c</sup>
<i>Poruchy imunitního systému</i>			Hypersensitivita zahrnující angioedém <sup>c</sup>	
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Hyperurikemie <sup>d</sup>	Dna/dnavá artritida		
<i>Psychiatrické poruchy</i>			Zmatenost	
<i>Poruchy nervového systému</i>		Závrať, synkopa, bolest hlavy	Intrakraniální krvácení <sup>m</sup>	
<i>Poruchy oka</i>			Oční krvácení <sup>e</sup>	
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>		Vertigo	Krvácení z ucha	
<i>Srdeční poruchy</i>				Bradyarytmie, AV blokáda <sup>c</sup>
<i>Cévní poruchy</i>		Hypotenze		
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Dušnost	Krvácení z respiračního systému <sup>f</sup>		
<i>Gastrointestinální poruchy</i>		Gastrointestinální krvácení <sup>g</sup> , průjem, nauzea, dyspepsie, zácpa	Retroperitoneální krvácení	
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>		Subkutánní nebo kožní krvácení <sup>h</sup> , vyrážka, svědění		
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>			Svalové krvácení <sup>i</sup>	
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>		Krvácení z močových cest <sup>j</sup>		
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>			Krvácení z reprodukčních orgánů <sup>k</sup>	
<i>Vyšetření</i>		Zvýšený kreatinin v krvi <sup>d</sup>		
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>		Krvácení po chirurgickém zákroku, traumatické krvácení <sup>l</sup>		

<sup>a</sup> např. krvácení z karcinomu močového měchýře, žaludečního karcinomu, karcinomu tlustého střeva

<sup>b</sup> např. zvýšená tendence k tvorbě modřin, spontánní hematomy, hemoragická diatéza

<sup>c</sup> identifikované z poregistračních zkušeností

<sup>d</sup> četnosti odvozené z laboratorních měření (zvýšení kyseliny močové na > horní limit normálních hodnot z výchozí hodnoty pod nebo v rozmezí normálních referenčních hodnot. Zvýšení kreatininu o > 50 % oproti výchozí hodnotě) a nikoliv z hrubé frekvence hlášení nežádoucích příhod.

<sup>e</sup> např. krvácení ze spojivky, sítnice a nitrooční krvácení

- f např. epistaxe, hemoptýza  
g např. krvácení z dásní, konečníku, žaludečních vředů  
h např. ekchymóza, kožní krvácení, petechie  
i např. hemartróza, svalové krvácení  
j např. hematurie, hemoragická cystitida  
k např. vaginální krvácení, hematospermie, postmenopauzální krvácení  
l např. kontuze, traumatický hematom, traumatické krvácení  
m např. spontánní, při provádění lékařského výkonu či traumatické intrakraniální krvácení

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### Krvácení

#### *Zjištění o krvácení ve studii PLATO*

Celkový přehled krvácivých příhod ve studii PLATO je uveden v Tabulce 2.

**Tabulka 2 Analýza všech krvácivých příhod, odhady ve škále Kaplan-Meier po 12 měsících (PLATO)**

	<b>Tikagrelor 90 mg dvakrát denně N=9235</b>	<b>Klopidogrel N=9186</b>	<b><i>p-hodnota*</i></b>
PLATO celkem velké	11,6	11,2	0,4336
PLATO velké fatální/život ohrožující	5,8	5,8	0,6988
Non-CABG PLATO velké	4,5	3,8	0,0264
Neprocedurální PLATO velké	3,1	2,3	0,0058
PLATO celkem velké + malé	16,1	14,6	0,0084
Neprocedurální PLATO velké + malé	5,9	4,3	< 0,0001
Definované podle TIMI-velké	7,9	7,7	0,5669
Definované podle TIMI- -velké + malé	11,4	10,9	0,3272

#### **Definice kategorií krvácení:**

**Velké fatální/život ohrožující krvácení:** klinicky zjevné s poklesem hemoglobinu o > 50 g/l nebo podání ≥ 4 transfuzí červených krvinek; nebo fatální; nebo intrakraniální; nebo intraperikardiální se srdeční tamponádou; nebo s hypovolemickým šokem nebo těžkou hypotenzí vyžadující podání vosopresorů nebo chirurgický zákrok.

**Velké ostatní:** klinicky zjevné s poklesem hemoglobinu o 30-50 g/l nebo podání 2-3 transfuzí červených krvinek; nebo významně invalidizující.

**Malé krvácení:** vyžadující lékařskou intervenci k zastavení nebo léčbě krvácení.

**TIMI velké krvácení:** klinicky zjevné s poklesem hemoglobinu o > 50 g/l nebo intrakraniální krvácení.

**TIMI malé krvácení:** klinicky zjevné s poklesem hemoglobinu o 30-50 g/l.

\* p-hodnota vypočtena z Cox proporcionálního modelu rizik s léčebnými skupinami jako jedinou vysvětlující proměnnou

Tikagrelor a klopidogrel se neliší ve frekvenci PLATO velké fatální/život ohrožující krvácení, PLATO celkové velké krvácení, TIMI velké krvácení nebo TIMI malé krvácení (Tabulka 2). S tikagrelorem se objevilo více PLATO kombinovaných velkých + malých krvácení ve srovnání s klopidogrelem. Několik pacientů ve studii PLATO mělo fatální krvácení: 20 (0,2 %) s tikagrelorem a 23 (0,3 %) s klopidogrelem (viz bod 4.4).

Věk, pohlaví, tělesná hmotnost, rasa, geografická příslušnost, jiné ovlivňující podmínky, souběžná léčba a lékařská anamnéza, včetně předchozí cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky, nemají předpovědní hodnotu ve vztahu k celkovému nebo neprocedurálnímu velkému PLATO krvácení. Nebyla identifikována žádná specifická skupina s rizikem jakéhokoliv krvácení.

#### **Krvácení vztahující se k CABG:**

Ve studii PLATO mělo 42 % z 1584 pacientů (12 % kohorty), kteří podstoupili chirurgický zákrok voperování koronárního arteriálního bypassu (CABG) velké fatální/život ohrožující krvácení, což nepředstavuje rozdíl mezi léčebnými skupinami. Fatální CABG krvácení se objevilo u 6 pacientů v každé léčebné skupině (viz bod 4.4).

Non-CABG krvácení a krvácení, které není spojeno s výkonem:

Tikagrelor a klopido-grel se neliší v non-CABG krvácení definovaném podle PLATO jako velké fatální/život ohrožující krvácení, ale krvácení definovaná podle PLATO jako celkem velká krvácení, TIMI velká, TIMI velká + malá jsou častější u tikagreloru. Podobně, pokud se neuvažují krvácení, která souvisejí s výkonem, je krvácení častější u tikagreloru ve srovnání s klopido-grelem (Tabulka 2). Přerušení léčby v důsledku neprocedurálního krvácení bylo častější u tikagreloru (2,9 %) než u klopido-grelu (1,2 %;  $p < 0,001$ ).

Intrakraniální krvácení:

Více intrakraniálních krvácení bylo u tikagreloru ( $n=27$  krvácení u 26 pacientů; 0,3 %) než u klopido-grelu ( $n=14$  krvácení; 0,2 %), z nichž bylo 11 smrtelných krvácení u tikagreloru a 1 u klopido-grelu. Nebyl zjištěn rozdíl v celkovém počtu smrtelných krvácení.

*Krvácení ve studii PEGASUS*

Celkové výsledky krvácivých příhod ve studii PEGASUS jsou uvedeny v Tabulce 3.

**Tabulka 3 Analýza všech krvácivých příhod, odhady ve škále Kaplan-Meier po 36 měsících (PEGASUS)**

	Tikagrelor 60 mg dvakrát denně + ASA N = 6958		Samotná ASA N = 6996	
Cílové parametry bezpečnosti	KM%	Poměr rizik (95% CI)	KM%	p-hodnota
<b>TIMI-definované kategorie krvácení</b>				
TIMI velké	2,3	2,32 (1,68; 3,21)	1,1	< 0,0001
fatální	0,3	1,00 (0,44; 2,27)	0,3	1,0000
ICH	0,6	1,33 (0,77; 2,31)	0,5	0,3130
jiné TIMI velké	1,6	3,61 (2,31; 5,65)	0,5	< 0,0001
TIMI velké nebo malé	3,4	2,54 (1,93; 3,35)	1,4	< 0,0001
TIMI velké nebo malé nebo vyžadující lékařskou pozornost	16,6	2,64 (2,35; 2,97)	7,0	< 0,0001
<b>PLATO-definované kategorie krvácení</b>				
PLATO velké	3,5	2,57 (1,95; 3,37)	1,4	< 0,0001
Fatální/život ohrožující	2,4	2,38 (1,73; 3,26)	1,1	< 0,0001
Jiné PLATO velké	1,1	3,37 (1,95; 5,83)	0,3	< 0,0001
PLATO velké nebo malé	15,2	2,71 (2,40; 3,08)	6,2	< 0,0001

**Definice kategorií krvácení:**

**TIMI velké:** Fatální krvácení, nebo jakékoli intra kraniální krvácení, nebo klinicky zjevné krvácení doprovázené poklesem hemoglobinu (Hb) o > 50 g/l, nebo pokud vyšetření hemoglobinu není dostupné, pokles hematokritu (Hct) o 15 %.

**Fatální:** Krvácivá příhoda, která přímo vede ke smrti v průběhu 7 dnů.

**ICH:** Intrakraniální krvácení.

**Jiné TIMI velké:** Nefatální non-ICH TIMI velké krvácení.

**TIMI malé:** Klinicky zjevné s poklesem hemoglobinu o 30-50 g/l.

**TIMI vyžadující lékařskou pozornost:** Vyžadující intervenci, nebo vedoucí k hospitalizaci, nebo urychlené vyhodnocení.

**PLATO velké fatální/život ohrožující:** Fatální krvácení, nebo intrakraniální krvácení, nebo intraperikardiální nebo s tamponádou srdce, nebo hypovolemickým šokem nebo závažnou hypotenzí vyžadující podání vasopresorů/inotropních látek nebo operaci nebo klinicky zjevné krvácení s poklesem hemoglobinu o 30-50 g/l nebo podání  $\geq 4$  transfuzí červených krvinek.

**PLATO velké jiné:** Významně omezující, nebo klinicky zjevné krvácení s poklesem hemoglobinu o 30-50 g/l, nebo podání 2-3 transfuzí červených krvinek.

**PLATO malé:** Vyžadující lékařskou intervenci k zastavení nebo léčbě krvácení.

Ve studii PEGASUS bylo TIMI velké krvácení častější u tikagreloru 60 mg dvakrát denně než u samotné ASA. Nebylo pozorováno vyšší riziko fatálních krvácení a byl pozorován pouze mírný vzestup intrakraniálních krvácení ve srovnání se samotnou ASA. Ve studii bylo pouze několik fatálních krvácejících příhod, 11 (0,3 %) u tikagreloru 60 mg a 12 (0,3 %) u samotné ASA. Pozorované zvýšené riziko TIMI velkých krvácení u tikagreloru 60 mg bylo způsobeno primárně vyšší četností jiných TIMI velkých krvácení, zvláště příhodami v gastrointestinálním traktu.

Zvýšený charakter krvácení podobný TIMI velké byl pozorován v kategoriích krvácení TIMI velké nebo malé a PLATO velké a PLATO velké nebo malé (viz Tabulka 3). Přerušeni léčby jako důsledek krvácení bylo častější u tikagreloru 60 mg ve srovnání se samotnou ASA (6,2 %, resp. 1,5 %). Většina těchto krvácení nižší závažnosti (klasifikované jako TIMI vyžadující lékařskou pozornost), např. epistaxe, tvorba modřin a hematomů.

Profil krvácení u tikagreloru 60 mg byl konzistentní v předem definovaných podskupinách (např. podle věku, pohlaví, tělesné hmotnosti, rasy, geografické příslušnosti, souběžných podmínek, souběžné léčby a lékařské anamnézy) pro TIMI velké, TIMI velké nebo malé a PLATO velké krvácející příhody.

**Intrakraniální krvácení:**

Intrakraniální krvácení (ICH) bylo hlášeno s podobnou četností u tikagreloru 60 mg a samotné ASA (n = 13, 0,2 % v obou léčebných skupinách). Traumatické a chirurgické ICH vykazovalo mírné zvýšení u léčby tikagrelorem 60 mg (n = 15, 0,2 %) ve srovnání se samotnou ASA (n = 10, 0,1 %).

U tikagreloru 60 mg bylo 6 fatálních ICH a u ASA samotné 5 fatálních ICH. Výskyt intrakraniálního krvácení byl v obou skupinách nízký s ohledem na významné komorbidity a CV rizikové faktory ve studijní populaci.

#### Dušnost

U pacientů léčených tikagrelorem byla hlášena dušnost a pocit tíže na hrudi. Nežádoucí příhody (AEs) zahrnuté pod pojem dušnost (dušnost, klidová dušnost, dušnost při fyzické námaze, paroxysmální noční dušnost a noční dušnost) byly ve studii PLATO hlášeny u 13,8 % pacientů léčených tikagrelorem a u 7,8 % pacientů léčených klopidogrelem. U 2,2 % pacientů užívajících tikagrelor a u 0,6 % pacientů užívajících klopidogrel ve studii PLATO byla dušnost podle zkoušejícího lékaře v příčinné souvislosti s prováděnou léčbou a několik případů bylo závažných (0,14 % tikagrelor; 0,02 % klopidogrel) (viz bod 4.4). Většina hlášených případů dušnosti byla mírné až střední intenzity a většina byla hlášena jako jednotlivá epizoda brzy po zahájení léčby.

Ve srovnání s klopidogrelem mohou mít pacienti s astmatem/CHOPN léčení tikagrelorem zvýšené riziko vývoje nezávažné dušnosti (3,29 % tikagrelor vs. 0,53 % klopidogrel) a závažné dušnosti (0,38 % tikagrelor vs. 0,00 % klopidogrel). V absolutních číslech je toto riziko vyšší než pro celkovou populaci studie PLATO. U pacientů s anamnézou astmatu a/nebo CHOPN je třeba podávat tikagrelor opatrně (viz bod 4.4).

Asi 30 % epizod odeznělo v průběhu 7 dnů. Do studie PLATO byli zařazováni pacienti s kongestivním srdečním selháním, CHOPN nebo astmatem; tyto pacienti a starší pacienti hlásili častěji dušnost. Celkem 0,9 % pacientů na tikagreloru přerušilo léčbu studovanou léčivou látkou v důsledku dušnosti ve srovnání s 0,1 % pacientů užívajících klopidogrel. Vyšší výskyt dušnosti ve skupině s tikagrelorem není spojen s novým výskytem nebo zhoršením onemocnění plic nebo srdce (viz bod 4.4). Tikagrelor neovlivňuje funkční plicní testy.

Ve studii PEGASUS byla dušnost hlášena u 14,2 % pacientů, kterým byl podáván tikagrelor 60 mg dvakrát denně a u 5,5 % pacientů na samotné ASA. Podobně jako v PLATO byla většina hlášených případů dušnosti mírné až střední intenzity (viz bod 4.4). Pacienti, kteří hlásili dušnost, byli poněkud starší a častěji měli dušnost, CHOPN nebo astma již při vstupu do studie.

### Vyšetření

Zvýšení koncentrací kyseliny močové: Koncentrace kyseliny močové v séru se u 22 % pacientů užívajících tikagrelor ve studii PLATO zvýšila na více než horní hranici normy ve srovnání s 13 % pacientů na klopidogrelu. Odpovídající počty ve studii PEGASUS byly 9,1 %, resp. 8,8 %, resp. 5,5 % pro tikagrelor 90 mg, resp. 60 mg, resp. placebo. Střední sérová koncentrace kyseliny močové se zvýšila o přibližně 15 % u tikagreloru ve srovnání s přibližně 7,5 % u klopidogrelu. Po ukončení léčby klesla tato hodnota u tikagreloru na 7 %, ale u klopidogrelu nebyl pozorován pokles. Ve studii PEGASUS byl u tikagreloru zjištěn reverzibilní vzestup střední sérové koncentrace kyseliny močové o 6,3 %, resp. 5,6 % ve srovnání s 1,5 % v placebové skupině. Ve studii PLATO byly hlášeny nežádoucí příhody dnové artritidy u 0,2 % případů u tikagreloru a 0,1 % u klopidogrelu. Odpovídající počty dny/dnivé artritidy ve studii PEGASUS byly 1,6 %, resp. 1,5 %, resp. 1,1 % u tikagreloru 90 mg, resp. 60 mg, resp. placebo.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Tikagrelor je dobře tolerován v jednotlivých dávkách až 900 mg. Ve studii se zvyšujícími se jednotlivými dávkami byla limitujícím faktorem dávky gastrointestinální toxicita. Dalšími klinicky významnými nežádoucími účinky, které se mohou objevit při předávkování je dušnost a komorové pauzy (viz bod 4.8).

V případě předávkování se mohou objevit výše uvedené potenciální nežádoucí účinky a je nutné uvažovat o monitorování EKG.

V současné době není známo antidotum účinků tikagreloru a tikagrelor nelze odstranit dialýzou (viz bod 5.2). Léčba předávkování má zahrnovat standardní postupy místní lékařské praxe. Očekávaným účinkem při předávkování tikagrelorem je riziko dlouhodobějšího krvácení spojeného s inhibicí trombocytů. Není pravděpodobné, že transfuze trombocytů má klinický přínos u krvácejících pacientů (viz bod 4.4). Pokud dojde ke krvácení, je třeba zahájit další standardní podpůrnou léčbu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antiagregancia kromě heparinu, ATC kód: B01AC24

#### Mechanismus účinku

Přípravek Orebriton obsahuje tikagrelor, který patří chemicky mezi cyklopentyltriazolopyrimidiny (CPTP). Tikagrelor je perorální přímý selektivní reverzibilní antagonist receptoru P2Y<sub>12</sub>, který brání aktivaci a agregaci trombocytů závislé na P2Y<sub>12</sub> a zprostředkované ADP. Tikagrelor neinteraguje přímo s vazným místem pro ADP, ale pokud je navázán na receptor P2Y<sub>12</sub>, brání ADP-indukované signální transdukcii. Vzhledem k tomu, že se trombocyty podílí na spouštění a/nebo vývoji trombotických komplikací aterosklerózy, bylo prokázáno, že inhibice funkce trombocytů má za následek snížení rizika CV příhod jako je smrt, IM nebo cévní mozková příhoda.

Tikagrelor též zvyšuje lokální hladiny endogenního adenosinu inhibicí rovnovážného nukleosidového transportéru-1 (ENT-1).

Bylo prokázáno, že tikagrelor zesiluje u zdravých lidí a u pacientů s ACS následující účinky indukované adenosinem: vazodilatace (průtok koronárními cévami se zvyšuje u zdravých dobrovolníků a pacientů s ACS; bolest hlavy), inhibice funkce trombocytů (v celé lidské krvi *in vitro*) a dušnost. Ovšem vztah mezi pozorovaným vzestupem adenosinu a klinickými důsledky (např. nemocnost-úmrtnost) nebyl jasně vysvětlen.

### Farmakodynamické účinky

#### Nástup účinku

U pacientů se stabilní koronární arteriální nemocí na ASA vykazuje tikagrelor rychlý nástup farmakologického účinku, což bylo demonstrováno průměrnou inhibicí agregace trombocytů (IPA) v rozsahu asi 41 % 0,5 hodiny po podání iniciální dávky 180 mg tikagreloru, s maximem IPA účinku 89 % 2-4 hodiny po podání a přetrváváním účinku 2-8 hodin. Devadesát procent pacientů vykazovalo konečný rozsah IPA >70 % 2 hodiny po podání.

#### Odeznění účinku

Pokud je plánován výkon CABG, je riziko krvácení pro tikagrelor vyšší ve srovnání s klopido-grelem, pokud je léčba vysazena v době kratší než 96 hodin do výkonu.

#### Převod z jiné léčby

Převod z léčby klopido-grelem 75 mg na tikagrelor 90 mg dvakrát denně má za následek absolutní vzestup IPA o 26,4 % a převod z tikagreloru na klopido-grel má za následek pokles absolutní hodnoty IPA o 24,5 %. Pacienti mohou být převedeni z klopido-grelu na tikagrelor bez ztráty antiagregačního účinku (viz bod 4.2).

### Klinická účinnost a bezpečnost

Klinické důkazy účinnosti a bezpečnosti tikagreloru byly získány ve dvou klinických studiích fáze 3:

- Studii PLATO [PLATelet Inhibition and Patient Outcomes], srovnání léčby tikagrelorem a klopido-grelem, oba podávané v kombinaci s ASA a jinou standardní léčbou.
- Studii PEGASUS TIMI-54 [PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Sndrome Patients], srovnání léčby tikagrelorem v kombinaci s ASA se samotnou ASA.

#### Studie PLATO (Akutní koronární syndrom)

Ve studii PLATO bylo zařazeno 18 624 pacientů, kteří byli v průběhu 24 hodin od nástupu symptomů nestabilní anginy pectoris (UA), infarktu myokardu bez elevace úseku ST (NSTEMI) nebo infarktu myokardu s elevací úseku ST (STEMI) přijati a ošetřeni medikamentózně, nebo u nich byla provedena perkutánní koronární intervence (PCI), nebo CABG.

#### Klinická účinnost

Při denní dávce ASA prokázal tikagrelor 90 mg dvakrát denně lepší výsledky než klopido-grel 75 mg denně v prevenci složeného cílového parametru CV smrti, IM nebo cévní mozkové příhody, s tím, že rozdíl byl hlavně u CV smrti a IM. Pacientům byla podána iniciální dávka 300 mg klopido-grelu (až 600 mg, pokud měli PCI) nebo 180 mg tikagreloru.

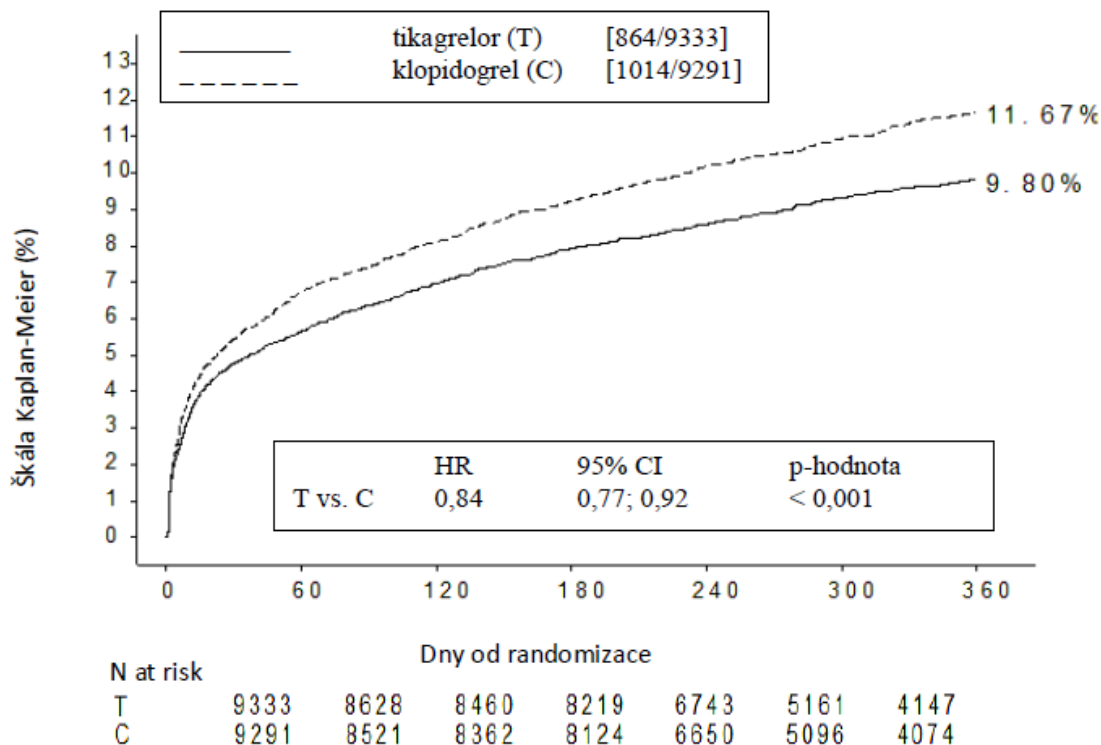
Tento rozdíl byl zaznamenán časně (absolutní snížení rizika [ARR] 0,6 % a relativní snížení rizika [RRR] o 12 % po 30 dnech) a léčebný efekt byl konstantní po celou dobu 12 měsíců, vedoucí k ARR 1,9 % za rok a RRR o 16 %. Tyto výsledky předpokládají, že je vhodné pacienty léčit tikagrelorem 90 mg dvakrát denně po dobu 12 měsíců (viz bod 4.2). Léčba 54 pacientů s ACS tikagrelorem namísto klopido-grelem vede k prevenci 1 atherotrombotické příhody; léčba 91 pacientů vede k prevenci 1 CV smrti (viz Obrázek 1 a Tabulka 4).

Lepší léčebný efekt tikagreloru ve srovnání s klopidogrelem je konzistentní v mnoha podskupinách, včetně tělesné hmotnosti; pohlaví; lékařské anamnézy diabetes mellitus, tranzitorní ischemické ataky nebo nehemoragické cévní mozkové příhody, nebo revaskularizace; souběžně podávaných léčiv zahrnujících hepariny, GpIIb/IIIa inhibitory a inhibitory protonové pumpy (viz bod 4.5); konečné diagnózy příhody (STEMI, NSTEMI nebo UA); a léčebné taktiky sledované při randomizaci (invazivní nebo farmakologická).

Slabě významná léčebná interakce byla pozorována s regionem, kde poměr rizik (HR) pro primární cílový parametr upřednostňuje tikagrelor mimo severní Ameriku, ale klopidogrel v severní Americe, což reprezentuje přibližně 10 % celkové studované populace (hodnota  $p=0,045$  pro tuto interakci). Exploratorní analýza předpokládá možný vztah mezi dávkou ASA takového charakteru, že byla pozorována snížená účinnost tikagreloru se zvyšující se dávkou ASA. Dlouhodobá denní dávka ASA podávaná spolu s tikagrelem má být 75-150 mg (viz body 4.2 a 4.4).

Obrázek 1 ukazuje odhadované riziko do výskytu jakékoliv příhody ve složeném primárním cílovém parametru účinnosti.

**Obrázek 1 Analýza primárního složeného cílového parametru CV smrti, IM a cévní mozkové příhody (PLATO)**



Tikagrelor snižoval výskyt primárního složeného cílového parametru ve srovnání s klopidogrelem jak v populaci UA/NSTEMI, tak STEMI (Tabulka 4). Tikagrelor 90 mg dvakrát denně v kombinaci s nízkou dávkou ASA lze použít u pacientů s ACS (nestabilní anginou pectoris, s infarktem myokardu bez-ST elevace [NSTEMI] nebo s infarktem myokardu s elevací ST [STEMI]); včetně pacientů léčených a pacientů, kteří byli ošetřeni perkutánní koronární intervencí (PCI) nebo kterým byl voperován koronární arteriální by-pass (CABG).

**Tabulka 4 Analýza primárních a sekundárních cílových parametrů (PLATO)**

	Tikagrelor 90 mg dvakrát denně (% pacientů s příhodou) N = 9333	Klopidogrel 75 mg jednou denně (% pacientů s příhodou) N = 9291	ARR <sup>a</sup> (%/rok)	RRR <sup>a</sup> (%) (95% CI)	p-hodnota
CV smrt, IM (kromě němého IM) nebo cévní mozková příhoda	9,3	10,9	1,9	16 (8; 23)	0,0003
Invazivní taktika	8,5	10,0	1,7	16 (6; 25)	0,0025
Neinvazivní taktika	11,3	13,2	2,3	15 (0,3; 27)	0,0444 <sup>d</sup>
CV smrt	3,8	4,8	1,1	21 (9; 31)	0,0013
IM (kromě němého IM) <sup>b</sup>	5,4	6,4	1,1	16 (5; 25)	0,0045
Cévní mozková příhoda	1,3	1,1	-0,2	-17(-52; 9)	0,2249
Smrt ze všech příčin, IM (kromě němého IM) nebo cévní mozková příhoda	9,7	11,5	2,1	16 (8; 23)	0,0001
CV smrt, celkem IM, cévní mozková příhoda, SRI, RI, TIA nebo jiné ATE <sup>c</sup>	13,8	15,7	2,1	12 (5; 19)	0,0006
Úmrtnost ze všech příčin	4,3	5,4	1,4	22 (11; 31)	0,0003 <sup>d</sup>
Trombóza do definitivního stentu	1,2	1,7	0,6	32 (8; 49)	0,0123 <sup>d</sup>

- a ARR = absolutní snížení rizika; RRR = relativní snížení rizika =  $(1 - \text{poměr rizik}) \times 100\%$ . Zápomá hodnota RRR ukazuje na zvýšení relativního rizika.
- b kromě němého infarktu myokardu.
- c SRI = závažná rekurentní ischemie; RI = rekurentní ischemie; TIA = tranzitorní ischemická ataka; ATE = arteriální trombotická příhoda. Celkem IM zahrnuje němý IM, kde datum příhody je uveden jako datum, kdy byl odhalen.
- d nominální hodnota významnosti; všechny ostatní jsou formálně statisticky významné podle předdefinovaného hierarchického testování.

#### *PLATO genetická podstudie*

Genotypizace CYP2C19 a ABCB1 u 10285 pacientů ve studii PLATO poskytuje asociaci mezi genotypem a výsledky studie PLATO. Vyšší účinnost tikagreloru ve srovnání s klopidogrelem na snížení CV příhod nebyla významně ovlivněna CYP2C19 u pacientů s genotypem ABCB1. Podobně jako v celé studii PLATO, se neliší velká krvácení PLATO celkem mezi tikagrelem a klopidogrelem bez ohledu na CYP2C19 nebo ABCB1 genotyp. Velká non-CABG krvácení PLATO byla u pacientů s jednou nebo více chybějícími funkčními alelami CYP2C19 zvýšena u tikagreloru ve srovnání s klopidogrelem, ale byla podobná jako u klopidogrelu u pacientů bez ztracených funkčních alel.

#### *Souhrnný kombinovaný parametr účinnosti a bezpečnosti*

Souhrnný kombinovaný parametr účinnosti a bezpečnosti (CV smrt, IM, cévní mozková příhoda, nebo „celkem velké“ krvácení definované podle PLATO) ukazuje, že celkově lepší účinnost tikagreloru ve srovnání s klopidogrelem není negována velkými krvácivými příhodami (ARR 1,4 %; RRR 8 %; HR 0,92;  $p=0,0257$ ) po dobu 12 měsíců po ACS.

#### *Klinická bezpečnost*

Podstudie Holter:

V průběhu studie PLATO řešitelé prováděli u podskupiny téměř 3000 pacientů Holterovo

monitorování všech komorových pauz a jiných arytmií. U přibližně 2000 pacientů bylo monitorování provedeno v akutní fázi ACS a po jednom měsíci. Primární sledovaným parametrem byl výskyt komorových pauz  $\geq 3$  sekundy. V akutní fázi mělo komorové pauzy více pacientů na tikagreloru (6,0 %) než na klopidoogrelu (3,5 %), po jednom měsíci 2,2 %, resp. 1,6 % (viz bod 4.4). Zvýšení počtu komorových pauz v akutní fázi ACS bylo více vyznačeno u pacientů na tikagreloru s anamnézou chronického srdečního selhání (9,2 % vs. 5,4 % u pacientů bez této anamnézy; u pacientů na klopidoogrelu 4,0 % s anamnézou chronického srdečního selhání vs. 3,6 % u pacientů bez této anamnézy). Tato nerovnováha se neprojevila po jednom měsíci: 2,0 % vs. 2,1 % pro pacienty na tikagreloru s- resp. bez anamnézy chronického srdečního selhání; 3,8 % vs. 1,4 % u klopidoogrelu. Nebyly zaznamenány žádné nežádoucí klinické následky spojené s touto nerovnováhou (včetně voperování kardiostimulátoru) u této populace pacientů.

### Studie PEGASUS (anamnéza infarktu myokardu)

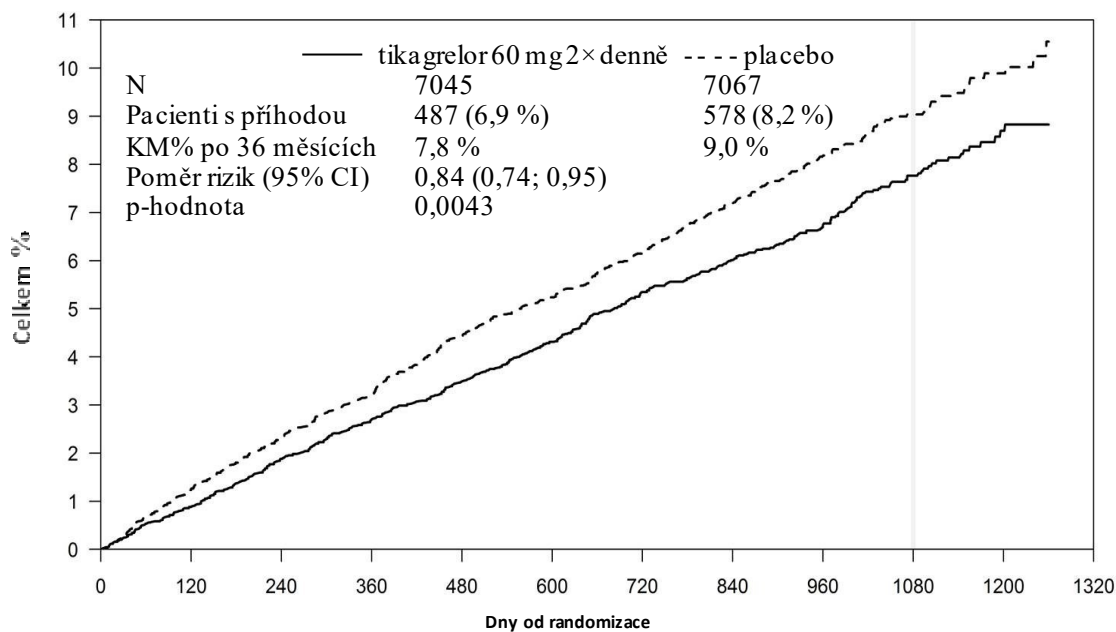
Studie PEGASUS TIMI-54 byla „event-driven“ randomizovaná dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná mezinárodní multicentrická klinická studie v paralelních skupinách, která zařadila 21 162 pacientů. Hodnotila prevenci aterotrombotických příhod tikagrelorem ve dvou dávkách (90 mg dvakrát denně nebo 60 mg dvakrát denně) v kombinaci s nízkou dávkou ASA (75-150 mg) ve srovnání se samotnou ASA u pacientů s anamnézou IM a dalších rizikových faktorů aterotrombózy.

Pacienti vhodní k zařazení do studie byli ve věku 50 let a starší, s anamnézou IM (1 až 3 roky před randomizací) a nejméně jedním z následujících rizikových faktorů aterotrombózy: věk  $\geq 65$  let, diabetes mellitus vyžadující farmakologickou léčbu, anamnéza druhého dřívějšího IM, průkaz vícečetného postižení CAD nebo chronická renální dysfunkce v konečném stádiu.

Pacienti nebyli vhodní pro zařazení do studie, pokud u nich bylo plánováno nasazení antagonistů P2Y<sub>12</sub> receptoru, dipyridamolu, cilostazolu nebo antikoagulační léčby v průběhu studijního období; pokud měli poruchu krvácení nebo ischemickou cévní mozkovou příhodu nebo intrakraniální krvácení v anamnéze, nádor centrální nervové soustavy, nebo abnormalitu intrakraniálních cév, pokud krváceli z gastrointestinálního traktu v uplynulých 6 měsících nebo podstoupili chirurgický výkon v posledních 30 dnech.

### *Klinická účinnost*

#### **Obrázek 2 Analýza primárních klinických složených cílových parametrů CV smrti, IM a cévní mozkové příhody (PEGASUS)**



N s rizikem											
Ti 60 mg	7045	6948	6857	6784	6711	6357	5904	4926	3698	2055	710
Placebo	7067	6950	6842	6761	6658	6315	5876	4899	3646	2028	714

**Tabulka 5 Analýza primárních a sekundárních cílových parametrů účinnosti (PEGASUS)**

Charakteristika	Tikagrelor 60 mg dvakrát denně +ASA N = 7045			Samotná ASA N = 7067		p-hodnota
	Pacienti s příhodou	KM %	HR (95% CI)	Pacienti s příhodou	KM %	
<b>Primární cílový parametr</b>						
Složený parametr CV smrti/IM /cévní mozkové příhody	487 (6,9 %)	7,8 %	0,84 (0,74; 0,95)	578 (8,2 %)	9,0 %	0,0043 (s)
CV smrt	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	0,0676
IM	285 (4,0 %)	4,5 %	0,84 (0,72; 0,98)	338 (4,8%)	5,2 %	0,0314
Cévní mozková příhoda	91 (1,3 %)	1,5 %	0,75 (0,57; 0,98)	122 (1,7%)	1,9 %	0,0337
<b>Sekundární cílové parametry</b>						
CV smrt	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	-
Všechny příčiny úmrtí	289 (4,1 %)	4,7 %	0,89 (0,76; 1,04)	326 (4,6 %)	5,2 %	-

Poměr rizik a p-hodnota jsou vypočteny odděleně pro tikagrelor vs. léčba samotnou ASA za použití Cox modelu proporcionálních rizik s léčebnými skupinami jako jedinou vysvětlující proměnnou.

KM podíl (%) vypočtený pro 36 měsíců.

Poznámka: počet prvních příhod pro komponenty CV smrti, IM a cévní mozkové příhody vyjadřuje aktuální počet prvních příhod pro každou komponentu zvlášť a nepřipočítávají se k počtu příhod ve složeném cílovém parametru.

(s) vyjadřuje statistickou významnost.

CI = konfidenční interval; CV = kardiovaskulární; HR = poměr rizik; KM = Kaplan-Meier; IM = infarkt myokardu; N = počet pacientů.

Jak režim tikagrelor 60 mg dvakrát denně, tak 90 mg dvakrát denně v kombinaci s ASA byly výhodnější než samotná ASA v prevenci aterotrombotických příhod (složený cílový parametr: CV smrt, IM a cévní mozková příhoda) s konzistentním léčebným účinkem po celou dobu trvání studie. Tím bylo dosaženo 16% RRR, resp. 1,27% ARR pro tikagrelor 60 mg a 15 % RRR, resp. 1,19% ARR pro tikagrelor 90 mg.

Ačkoli byl profil účinnosti 90 mg a 60 mg podobný, existují důkazy, že nižší dávka je lépe tolerována a má lepší bezpečnostní profil ve vztahu k riziku krvácení a dušnosti. Z tohoto důvodu se k prevenci aterotrombotických příhod (CV smrt, IM a cévní mozková příhoda) u pacientů s anamnézou IM a vysokým rizikem vývoje aterotrombotických příhod doporučuje pouze tikagrelor 60 mg v kombinaci s ASA.

Tikagrelor 60 mg dvakrát denně ve srovnání se samotnou ASA snižoval významně primární složený cílový parametr CV smrti, IM a cévní mozkové příhody. Každá z komponent přispívala ke snížení primárního složeného cílového parametru (CV smrt 17% RRR, IM 16% RRR a cévní mozková příhoda 25% RRR).

RRR pro složený cílový parametr v období od 1 do 360 dnů (17% RRR) a od 361 dnů dále (16% RRR) bylo podobné. Existují pouze omezené údaje o účinnosti a bezpečnosti podávání tikagreloru po dobu delší než 3 roky.

Neexistují důkazy o prospěchu tikagreloru (žádné snížení primárního složeného cílového parametru CV smrti, IM a cévní mozkové příhody), pokud byl tikagrelor 60 mg dvakrát denně podáván klinicky

stabilním pacientům > 2 roky od IM, nebo více než 1 rok po přerušení předchozí léčby inhibítorem ADP receptoru (viz též bod 4.2).

#### Klinická bezpečnost

Četnost přerušení léčby tikagrelorem 60 mg dvakrát denně v důsledku krvácení nebo dušnosti byla vyšší u pacientů > 75 let (42 %) než u mladších pacientů (rozmezí: 23-31 %) s rozdílem oproti placebo vyšším než 10 % (42 % vs. 29 %) u pacientů > 75 let.

#### Pediatriká populace

V randomizované, dvojitě zaslepené studii fáze III s paralelními skupinami (HESTIA 3) bylo randomizováno 193 pediatrických pacientů (ve věku od 2 do 18 let) se srpkovitou anémií, kteří dostávali placebo nebo tikagrelor v dávkách 15 mg až 45 mg dvakrát denně v závislosti na tělesné hmotnosti. Užívání tikagreloru vedlo k mediánu inhibice trombocytů 35 % před podáním dávky a 56 % 2 hodiny po podání dávky v ustáleném stavu.

Ve srovnání s placebem nezaznamenal tikagrelor léčebný přínos v poměru vazookluzivních krizí.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním přípravkem obsahujícím tikagrelor u všech podskupin pediatrické populace s akutním koronárním syndromem (ACS) a anamnézou infarktu myokardu (IM) (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Tikagrelor vykazuje lineární farmakokinetiku a expozice tikagreloru a aktivnímu metabolitu tikagreloru (AR-C124910XX) přibližně odpovídá podané dávce až do 1260 mg.

#### Absorpce

Absorpce tikagreloru je rychlá se střední hodnotou  $t_{max}$  přibližně 1,5 hodiny. Tvorba hlavního metabolitu v plazmě AR-C124910XX (též aktivní) z tikagreloru je rychlá se střední hodnotou  $t_{max}$  přibližně 2,5 hodiny. Po perorálním podání jedné dávky tikagreloru 90 mg nalačno zdravým subjektům je  $C_{max}$  529 ng/ml a AUC je 3451 ng\*h/ml. Poměr metabolitu a mateřské látky je 0,28 pro  $C_{max}$  a 0,42 pro AUC. Farmakokinetika tikagreloru a AR-C124910XX pacientům s anamnézou IM byla obecně podobná jako u ACS populace. Na základě populační farmakokinetické analýzy studie PEGASUS byl medián  $C_{max}$ , resp. AUC v rovnovážném stavu po podání tikagreloru 60 mg 391 ng/ml, resp. 3801 ng\*h/ml. Pro tikagrelor 90 mg byl medián  $C_{max}$ , resp. AUC v rovnovážném stavu 627 ng/ml, resp. 6255 ng\*h/ml.

Průměrná absolutní hodnota biologické dostupnosti tikagreloru je odhadnuta na 36 %. Příjem stravy s vysokým obsahem tuků vedl k 21% zvýšení AUC tikagreloru a 22% snížení  $C_{max}$  aktivního metabolitu, ale neměl vliv na  $C_{max}$  tikagreloru nebo AUC aktivního metabolitu. Tyto malé změny mají pravděpodobně minimální klinické důsledky, a proto lze tikagrelor podávat s jídlem i bez jídla. Tikagrelor i jeho aktivní metabolit jsou substráty pro P-gp.

Tikagrelor podaný perorálně nebo přes nazogastričskou sondu do žaludku jako rozdrcené tablety smíšené s vodou, má srovnatelnou biologickou dostupnost jako celé tablety s ohledem na AUC a  $C_{max}$  pro tikagrelor a aktivní metabolit. Úvodní expozice (0,5 a 1 hodinu po podání) po podání rozdrcených tablet ve směsi s vodou byla vyšší ve srovnání s celými tabletami a s celkově stejným koncentračním profilem v dalším období (2 až 48 hodin).

#### Distribuce

Distribuční objem tikagreloru v ustáleném stavu je 87,5 l. Tikagrelor a aktivní metabolit jsou z velké části vázány na plazmatické bílkoviny (>99,0 %).

### Biotransformace

CYP3A4 je hlavním enzymem zodpovědným za metabolismus tikagreloru, tvorbu aktivního metabolitu a interakce se substráty pro CYP3A4 ve smyslu aktivace až inhibice.

Hlavním metabolitem tikagreloru je AR-C124910XX, který je též aktivní, což bylo potvrzeno v podmínkách in vitro vazbou na P2Y<sub>12</sub> ADP-receptor pro trombocyty. Systémová expozice aktivnímu metabolitu je přibližně 30-40 % expozice tikagreloru.

### Eliminace

Hlavní cestou vylučování tikagreloru je eliminace jaterním metabolismem. Pokud je podán radioaktivně značený tikagrelor, vyloučí se průměrně 84 % radioaktivity (57,8 % do stolice, 26,5 % do moči). Z podané dávky se do moči vyloučí méně než 1 % tikagreloru a aktivního metabolitu. Hlavní cestou vylučování aktivního metabolitu je pravděpodobně biliární sekrece. Průměrný  $t_{1/2}$  je přibližně 7 h pro tikagrelor a 8,5 h pro aktivní metabolit.

### Zvláštní populace

#### Starší pacienti

U starších pacientů ( $\geq 75$  let) byla ve srovnání s mladými pozorována vyšší expozice tikagreloru i aktivnímu metabolitu (přibližně o 25 % pro  $C_{max}$  i AUC) u pacientů s ACS ve srovnání s mladšími pacienty ve farmakokinetické populační analýze. Tyto rozdíly se nepovažují za klinicky významné (viz bod 4.2).

#### Pediatrická populace

U dětí se srpkovitou anémií jsou k dispozici omezené údaje (viz body 4.2 a 5.1).

Ve studii HESTIA 3 byl pacientům ve věku od 2 do 18 let s tělesnou hmotností  $\geq 12$  až  $\leq 24$  kg,  $> 24$  až  $\leq 48$  kg a  $> 48$  kg podáván tikagrelor jako pediatrické dispergovatelné 15 mg tablety v dávkách 15, 30 a 45 mg dvakrát denně. Na základě populační farmakokinetické analýzy byla průměrná AUC v ustáleném stavu v rozmezí od 1095 ng\*h/ml do 1458 ng\*h/ml a průměrná  $C_{max}$  v rozmezí od 143 ng/ml do 206 ng/ml.

#### Pohlaví

U žen ve srovnání s muži byla pozorována vyšší expozice tikagreloru a aktivnímu metabolitu. Rozdíly se nepovažují za klinicky významné.

#### Porucha funkce ledvin

U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $< 30$  ml/min) ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin byla pozorována o přibližně 20 % nižší expozice tikagreloru a expozice aktivnímu metabolitu byla přibližně o 17 % vyšší.

U pacientů v konečném stádiu renálního onemocnění na hemodialýze, byla AUC, resp.  $C_{max}$  při podávání 90 mg tikagreloru v den bez dialýzy o 38 %, resp. 51 % vyšší ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Podobný nárůst expozice byl pozorován při podání tikagreloru bezprostředně před dialýzou (49 %, resp. 61 %), což ukazuje, že tikagrelor nelze odstranit dialýzou. Expozice aktivnímu metabolitu se zvýšila v menší míře (AUC 13-14 % a  $C_{max}$  17-36 %). Inhibice účinku tikagreloru na agregaci krevních destiček (IPA) byla nezávislá na dialýze u pacientů v konečném stádiu renálního onemocnění, podobně jako u pacientů s normální funkcí ledvin (viz bod 4.2).

#### Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater byly hodnoty  $C_{max}$ , resp. AUC pro tikagrelor o 12 %, resp. 23 % vyšší ve srovnání se zdravými jedinci, avšak IPA účinek tikagreloru byl podobný mezi oběma skupinami. U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin není nutné upravovat dávku. Tikagrelor nebyl studován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater a neexistují žádné farmakokinetické údaje u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater. U pacientů, kteří měli střední nebo závažnou elevaci v jednom nebo více jaterních funkčních testech na vstupu byly plazmatické koncentrace tikagreloru v průměru podobné nebo mírně vyšší ve srovnání se subjekty bez elevací. U pacientů

s mírnou poruchou funkce jater se nedoporučuje upravovat dávku (viz body 4.2 a 4.4).

### Rasa

Pacienti asijského původu mají v průměru o 39 % vyšší biologickou dostupnost ve srovnání s bělošskou populací. Pacienti, kteří se sami identifikují s černou populací, mají o 18 % nižší biologickou dostupnost tikagreloru ve srovnání s bělošskou populací. V klinicko-farmakologických studiích byla expozice ( $C_{max}$  a AUC) japonské populace tikagreloru o přibližně 40 % (20 % po úpravě na tělesnou hmotnost) vyšší ve srovnání s bělošskou populací. Expozice pacientů, kteří se sami identifikovali jako Hispánci nebo Jihoameričani, byla podobná jako u bělošské populace.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje pro tikagrelor a jeho hlavní metabolit neprokázaly neakceptovatelné riziko nežádoucích účinků pro člověka na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxikologických studií po jednorázovém a opakovaném podání dávky a hodnocení genotoxického potenciálu.

U několika zvířecích modelů byla pozorována gastrointestinální iritace v rozmezí klinicky relevantních expozic (viz bod 4.8).

Tikagrelor podávaný ve vysokých dávkách samicím laboratorních potkanů vykazoval zvýšený výskyt děložních tumorů (adenokarcinomy) a zvýšený výskyt jaterních adenomů. Pravděpodobným mechanismem vzniku děložních tumorů je hormonální nerovnováha, která může vést ke vzniku nádorů u laboratorních potkanů. Mechanismem pro tvorbu jaterních adenomů je pravděpodobně pro hlodavce specifická enzymová indukce v játrech. Z tohoto důvodu nejsou pozorované kancerogenní účinky pravděpodobně relevantní pro lidi.

U laboratorních potkanů byly pozorovány menší vývojové anomálie po podání dávek toxických pro matku (bezpečnostní poměr 5,1). U králíků bylo pozorováno mírné zpoždění vyžívání jater a skeletu u plodů po podání vysoké dávky při absenci známek toxicity pro matku (bezpečnostní poměr 4,5).

Studie u laboratorních potkanů a králíků prokázaly reprodukční toxicitu, s mírně sníženým přírůstkem tělesné hmotnosti březích samic a sníženou životaschopností mláďat, sníženou porodní hmotností a zpomaleným růstem. Tikagrelor vyvolával nepravidelné cykly (převážně prodloužené) u samic laboratorních potkanů, ale neovlivnil celkovou plodnost samců a samic laboratorních potkanů. Farmakokinetické studie provedené s radioaktivně značeným tikagrelorem ukázaly, že se mateřská látka i její metabolity vylučují do mléka laboratorních potkanů (viz bod 4.6).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Mannitol (E421)

Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého (E341)

Sodná sůl karboxymethylškrobu

Hypromelosa

Magnesium-stearát (E470b)

#### Potah tablety

Hypromelosa

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol

Žlutý oxid železitý (E172)

Mastek (E553b)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Krabička obsahující průsvitný PVC-PVDC/Al blistr s 10 nebo 14 potahovanými tabletami.

Velikost balení: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 100 nebo 168 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

16/015/21-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 8. 3. 2022

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

4. 9. 2025