

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Orebriton Duo 90 mg/50 mg tvrdé tobolky

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 90 mg tikagreloru a 50 mg kyseliny acetylsalicylové.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka).

Bílá, neprůhledná, tvrdá želatinová tobolka velikosti „00“ (23,1–23,9 mm) s černým potiskem „90-50 mg“ na těle tobolky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Orebriton Duo je indikován k prevenci aterotrombotických příhod u dospělých pacientů s akutním koronárním syndromem (*ACS, acute coronary syndromes*).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Léčba přípravkem Orebriton Duo se zahajuje podáním jednorázové nasycovací dávky 180 mg/100 mg tikagreloru/kyseliny acetylsalicylové (dvě tobolky přípravku Orebriton Duo) a dále se pokračuje jednou tobolkou přípravku Orebriton Duo dvakrát denně. Léčba přípravkem Orebriton Duo dvakrát denně se doporučuje u pacientů s ACS po dobu 12 měsíců, pokud není klinicky indikováno ukončení léčby (viz bod 5.1).

U pacientů s ACS, kteří podstoupili perkutánní koronární intervenci (*PCI, percutaneous coronary intervention*) a mají zvýšené riziko krvácení, lze zvážit vysazení přípravku Orebriton Duo po 3 měsících. V takovém případě je třeba pokračovat v léčbě tikagrelorem jako jediné antiagregační léčbě po dobu 9 měsíců (viz bod 4.4).

##### Vynechaná dávka

Vynechání dávky je třeba předcházet. Pokud pacient na dávku přípravku Orebriton Duo zapomene, užije tobolku (další dávku) v pravidelném čase.

##### Zvláštní populace

###### *Starší pacienti*

U starších pacientů není nutná úprava dávky (viz bod 5.2). Obecně platí, že přípravek Orebriton Duo má být u starších osob používán s opatrností, protože jsou náchylnější k nežádoucím účinkům. Pokud není přítomna těžká porucha funkce ledvin nebo jater, doporučuje se obvyklá dávka pro dospělé (viz

body 4.3 a 4.4). Léčba má být pravidelně kontrolována.

#### *Porucha funkce ledvin*

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

#### *Porucha funkce jater*

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

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Orebriton Duo u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena.

#### Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Orebriton Duo lze podat s jídlem i bez jídla.

U pacientů, kteří nemohou tobolky spolknout celé, lze tobolky otevřít a obsah tobolky rozdrtit a smíchat s polovinou sklenice vody bezprostředně před použitím a ihned vypít. Sklenici je třeba vypláchnout polovinou sklenice vody a obsah vypít.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na některou z léčivých látek, na salicylové sloučeniny nebo inhibitory syntetázy prostaglandinů (např. někteří pacienti s astmatem, u nichž může dojít k záchvatu nebo mdlobám), nebo na kteroukoliv pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1 (viz bod 4.8).
- Patologické aktivní krvácení.
- Aktivní nebo opakující se peptický vřed a/nebo žaludeční/střevní krvácení v anamnéze nebo jiné druhy krvácení, jako jsou cerebrovaskulární krvácení (viz bod 4.8).
- Hemoragická diatéza; poruchy srážlivosti krve, jako je hemofilie a trombocytopenie.
- Těžká porucha funkce jater (viz body 4.2, 4.4 a 5.2).
- Těžká porucha funkce ledvin (viz body 4.2, 4.4 a 5.2).
- Dna.
- Souběžné podávání přípravku Orebriton Duo 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).
- Metotrexát používaný v dávkách > 15 mg/týden (viz bod 4.5)

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

#### Riziko krvácení

Použití přípravku Orebriton Duo 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 indikován, přípravek Orebriton Duo se má podávat opatrně u následujících skupin pacientů:

- Pacienti se sklonem ke krvácení (např. v důsledku nedávného traumatu, nedávného chirurgického výkonu, poruch koagulace, akutního nebo recentního gastrointestinálního krvácení) nebo pacienti, u nichž je zvýšené riziko traumatu. Použití přípravku Orebriton Duo je kontraindikováno u pacientů s aktivním patologickým krvácením, u pacientů s anamnézou intrakraniálního krvácení a u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).
- Pacienti během operačních zákroků nebo po nich (i v případě menších zákroků, např. extrakce zubu), protože existuje zvýšené riziko krvácení. Před chirurgickým zákrokem,

včetně extrakce zubu, používejte s opatrností. Může být nutné dočasné vysazení léčby.

- Pacientky s menoragií, u nichž může dojít ke zvýšení menstruačního krvácení.
- Pacienti, kteří souběžně užívají léčivé přípravky, které mohou zvyšovat riziko krvácení (např. nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*), perorální antikoagulancia a/nebo fibrinolytika) v průběhu 24 hodin od podání přípravku Orebriton Duo.
- Pacientům, kteří souběžně užívají přípravek Orebriton Duo a jiné léčivé přípravky ovlivňující hemostázu (tj. antikoagulancia, jako je warfarin, trombololytika a antiagregační látky, protizánětlivé léky a selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu), se jejich souběžné užívání nedoporučuje, pokud to není nezbytně nutné, protože může zvýšit riziko krvácení (viz bod 4.5). Pokud se nelze kombinaci vyhnout, doporučuje se pečlivě sledování známek krvácení.

Ve dvou randomizovaných kontrolovaných hodnoceních tikagreloru (TICO a TWILIGHT) u pacientů s ACS, kteří podstoupili PCI výkon se stentem uvolňujícím léčivo, bylo prokázáno, že přerušení léčby ASA (kyselinou acetylsalicylovou) po 3 měsících duální antiagregační léčby tikagrelorem a ASA (DAPT, *dual antiplatelet therapy*) a pokračování v léčbě tikagrelorem jako jedinou antiagregační léčbou (SAPT, *single antiplatelet therapy*) po dobu 9 a 12 měsíců, v uvedeném pořadí, snižuje riziko krvácení bez pozorovaného zvýšení rizika závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE, *major adverse cardiovascular events*) ve srovnání s pokračující léčbou DAPT.

Rozhodnutí o ukončení léčby přípravkem Orebriton Duo 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 po zvážení rizika 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 přípravkem Orebriton Duo lze pokračovat, pokud byl zjištěn důvod krvácení a krvácení je pod kontrolou.

Pacienti mají svému lékaři nahlásit jakékoli neobvyklé příznaky krvácení. V případě gastrointestinálního krvácení nebo vředů je třeba léčbu vysadit.

#### Chirurgická léčba

Pacienty je třeba poučit, aby informovali lékaře a zubní lékaře o tom, že užívají přípravek Orebriton Duo, před jakoukoliv plánovanou operací a před tím, než začnou užívat jakýkoliv nový léčivý přípravek.

U pacientů, kteří podstoupili koronární arteriální bypass (CABG, *coronary artery bypass grafting*) v klinickém hodnocení PLATO s tikagrelorem, 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 přípravek Orebriton Duo 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 (klinické hodnocení PLATO).

#### Porucha funkce jater

Tikagrelor je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 4.3).

Zkušenosti s tikagrelorom u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater jsou pouze omezené (viz body 4.2 a 5.2), a proto je třeba přípravek Orebriton Duo u těchto pacientů používat s opatrností. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou jaterní insuficiencí je třeba pravidelně provádět jaterní testy.

#### Porucha funkce ledvin

Použití přípravku Orebriton Duo je kontraindikováno u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz body 4.2 a 4.3).

Přípravek Orebriton Duo má být používán s opatrností u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů, kteří jsou dehydratováni, protože použití NSAID může vést ke zhoršení funkce ledvin.

#### Pacienti s rizikem bradykardie

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

Dále je třeba opatrnosti, pokud je přípravek Orebriton Duo podáván souběžně s léčivými přípravky, které vyvolávají bradykardii. Při souběžném podávání jednoho nebo více léčivých přípravků v klinickém hodnocení 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 s Holterovým monitorováním klinického hodnocení PLATO mělo v akutní fázi ACS komorové pauzy trvající  $\geq 3$  sekundy více pacientů léčených tikagrelorom než pacientů léčených klopido-grelem. Zvýšení výskytu komorových pauz v průběhu akutní fáze ACS detekovaných Holterem bylo vyšší u pacientů s chronickým srdečním selháním (CHF, *chronic heart failure*) ve srovnání s celkovou hodnocenou populací, ale nikoliv po jednom měsíci užívání tikagreloru nebo ve srovnání s klopido-grelem. S touto nerovnováhou nebyly v této populaci pacientů spojeny žádné nežádoucí klinické následky (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 ACS, kde pozorování mohou být ovlivněna také srdeční ischemií a souběžně užívanými léky snižujícími srdeční frekvenci nebo ovlivňujícími převodní systém srdce. Před úpravou léčby je třeba zhodnotit klinický stav pacienta a souběžnou medikaci jako možnou příčinu.

#### Pacienti s hypertenzí nebo anamnézou žaludečních a dvanáctíkových vředů nebo krvácivých epizod nebo pacienti léčení antikoagulancii

Přípravek Orebriton Duo je třeba používat s opatrností u pacientů s hypertenzí a u pacientů s anamnézou žaludečních a dvanáctíkových vředů nebo krvácivých epizod nebo u pacientů léčených antikoagulancii.

#### Hypersenzitivita

Kyselina acetylsalicylová může vyvolat bronchospasmus a astmatické záchvaty nebo jiné hypersenzitivní reakce. Rizikovými faktory jsou existující astma, senná rýma, nosní polypy nebo chronická onemocnění dýchacích cest. Totéž platí pro pacienty, kteří vykazují alergickou reakci na jiné látky (např. kožní reakce, svědění nebo kopřivka).

#### Kožní reakce

V souvislosti s používáním kyseliny acetylsalicylové byly vzácně hlášeny závažné kožní reakce, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (viz bod 4.8). Při prvním výskytu kožní vyrážky, lézí

sliznice nebo jakýchkoli jiných známek hypersenzitivity je třeba přípravek Orebriton Duo vysadit.

#### Dušnost

U pacientů léčených tikagrelor byl hlášen dušnost. Dušnost je obvykle mírné až střední intenzity a často ustupuje bez nutnosti ukončení léčby. Pacienti s astmatem / chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) mohou mít zvýšené absolutní riziko výskytu dušnosti při užívání přípravku Orebriton Duo (viz bod 4.8). Přípravek Orebriton Duo se má u pacientů s anamnézou astmatu a/nebo CHOPN používat s opatrností. Mechanismus nebyl objasněn. Pokud pacient udává nově vzniklou, protrahovanou nebo zhoršující se dušnost, je třeba ji zevrubně zhodnotit. Pokud není léčba přípravkem Orebriton Duo tolerována, je třeba ji ukončit. 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. V případech podezření na centrální spánkovou apnoe je třeba zvážit další klinické vyšetření.

#### Zvýšení hladin kreatininu

V průběhu léčby přípravkem Orebriton Duo se mohou zvyšovat hladiny kreatininu. Mechanismus nebyl objasněn. Funkce ledvin se má kontrolovat podle obvyklé lékařské praxe. U pacientů s ACS se doporučuje zkontrolovat funkci ledvin též jeden měsíc po zahájení léčby přípravkem Orebriton Duo, zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům ve věku  $\geq 75$  let, pacientům se středně těžkou / těžkou poruchou funkce ledvin a pacientům léčeným blokátory angiotenzinových receptorů (ARB).

#### Zvýšení hladin kyseliny močové

V průběhu léčby přípravkem Orebriton Duo se může objevit hyperurikemie (viz bod 4.8). U pacientů s anamnézou hyperurikemie nebo dnové artritidy je zapotřebí opatrnost. Jako preventivní opatření se nedoporučuje podávat přípravek Orebriton Duo 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, *heparin induced platelet activation*), který se používá k diagnostice HIT, jsou trombocyty zdravého dárce aktivovány anti-platelet faktorem 4 / protilátkami proti heparinu v séru pacienta. 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 tikagrelor, který je při testování v séru/plazmě pacienta přítomen. Pro interpretaci funkčních testů trombocytů HIT je nezbytná informace o souběžné léčbě tikagrelor.

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

#### Starší pacienti

Starší pacienti jsou obzvláště citliví na nežádoucí účinky NSAID, včetně kyseliny acetylsalicylové, zejména na gastrointestinální krvácení a perforaci, které mohou být fatální (viz bod 4.2). Pokud je nutná dlouhodobá léčba, pacienty je třeba pravidelně kontrolovat.

#### Předčasné ukončení léčby

Předčasné ukončení jakékoli antiagregační léčby, včetně přípravku Orebriton Duo, může vést ke zvýšení rizika úmrtí z kardiovaskulárních (KV) příčin, IM nebo cévní mozkové příhody v důsledku

základního onemocnění. Proto se má předčasnému ukončení léčby předcházet.

#### Sodík

Přípravek Orebriton Duo obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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

S přípravkem Orebriton Duo nebyly provedeny žádné studie interakcí. Jelikož přípravek Orebriton Duo obsahuje tikagrelor a kyselinu acetylsalicylovou, mohou se u přípravku Orebriton Duo vyskytnout všechny interakce, které byly identifikovány u těchto látek samostatně.

Tikagrelor je převážně substrátem pro CYP3A4 a mírným inhibitorem CYP3A4. Tikagrelor je též substrátem pro P-glykoprotein (P-gp) a slabým inhibitorem P-gp a může zvyšovat expozici substrátů P-gp. Tikagrelor je inhibitorem proteinu rezistence k léčbě rakoviny prsu, známého jako BCRP (*Breast Cancer Reistance Protein*).

#### Vliv léčivých přípravků a jiných přípravků na tikagrelor

##### Inhibitory CYP3A4

- *Silné inhibitory CYP3A4* – souběžné podávání tikagreloru a ketokonazolu zvyšovalo  $C_{max}$  a AUC tikagreloru až 2,4krát, resp. 7,3krát. Hodnoty  $C_{max}$  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  $C_{max}$  o 69 % a AUC až 2,7krát u tikagreloru a snižovalo hodnotu  $C_{max}$  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 × 200 ml) bylo pozorováno 2násobné zvýšení expozice tikagreloru. Předpokládá se, že u většiny pacientů není takto velké zvýšení expozice klinicky relevantní.

##### Induktory CYP3A4

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. fenytoinu, karbamazepinu a fenobarbitalu) lze očekávat snížení expozice tikagreloru. Souběžné podávání tikagreloru a silných 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 léčivými látkami, které jsou také silnými inhibitory P-gp a středně silnými inhibitory CYP3A4 (např. verapamil, chinidin), které také mohou zvyšovat expozici tikagreloru. Pokud nelze souběžnému podávání zabránit, 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 agregaci trombocytů indukovanou ADP ve

srovnání se samotným tikagrelor. Pokud je to klinicky indikováno, je třeba podávat léčivé přípravky, která ovlivňují hemostázu, v kombinaci s přípravkem Orebriton Duo s opatrností.

U pacientů s ACS léčených morfinem byla pozorována zpožděná a snížená expozice perorálním inhibitorům P2Y<sub>12</sub>, včetně tikagreloru a aktivního metabolitu tikagreloru (35% snížení expozice 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 tikagrelor 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<sub>max</sub> a AUC simvastatinu o 81 %, resp. 56 % a zvyšovalo C<sub>max</sub> 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 přínosu. Nebyl prokázán vliv simvastatinu na plazmatické koncentrace tikagreloru. Tikagrelor může mít podobný vliv na lovastatin. Nedoporučuje se souběžné podávání přípravku Orebriton Duo a simvastatinu nebo lovastatinu v dávkách vyšších než 40 mg.
- *Atorvastatin* – souběžné podávání atorvastatinu a tikagreloru zvýšilo hodnoty C<sub>max</sub> a AUC kyseliny atorvastatinu o 23 %, resp. 36 %. Podobný vzestup C<sub>max</sub> 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 klinického hodnocení PLATO užívali tikagrelor a různé jiné statiny bez problémů spojených s bezpečností, přičemž tyto přípravky užívalo celkem 93 % pacientů zařazených do klinického hodnocení PLATO.

Tikagrelor je mírným inhibitorem CYP3A4. Souběžné podávání přípravku Orebriton Duo a substrátů CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem (např. cisapridem nebo námelovými alkaloidy) se nedoporučuje, neboť tikagrelor může zvyšovat expozici těmto léčivým přípravkům.

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

Souběžné podávání tikagreloru zvyšuje C<sub>max</sub> a AUC digoxinu o 75 %, resp. o 28 %. Průměrné hodnoty koncentrací digoxinu byly při souběžném podávání tikagreloru zvýšeny o přibližně 30 % s jednotlivými až 2násobnými maximy. Hodnoty C<sub>max</sub> 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 tikagrelor 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 hodnocen.

##### Léčivé přípravky metabolizované CYP2C9

Souběžné podávání tikagreloru a tolbutamidu nemělo za následek změnu plazmatických koncentrací žádného z léčivých přípravků, což předpokládá, že tikagrelor není inhibitorem 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 rhabdomyolýzy. Je třeba zvážit přínosy 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 přípravku Orebriton Duo souběžně s léčivými přípravky, které vyvolávají bradykardii, se vzhledem k pozorovaným a obvykle asymptomatickým komorovým pauzám a bradykardii doporučuje opatrnost (viz bod 4.4). V klinickém hodnocení PLATO však při souběžném podávání jednoho nebo více léčivých přípravků vyvolávajících bradykardii (tj. 96 % betablokátory, 33 % blokátory kalciového kanálu diltiazem a verapamil a 4 % digoxin) nebyly pozorovány klinicky významné nežádoucí účinky.

#### Jiná souběžná léčba

V klinických hodnoceních byl tikagrelor podáván souběžně s inhibitory protonové pumpy, statiny, betablokátory, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE, *angiotensin converting enzyme*) a blokátory receptoru pro angiotenzin podle potřeby k dlouhodobé léčbě doprovodných onemocnění a krátkodobě také s heparinem, nízkomolekulárním heparinem a intravenózními inhibitory GpIIb/IIIa (viz bod 5.1). Neprokázalo 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, *activated partial thromboplastin time*), aktivovaný koagulační čas (ACT, *activated coagulation time*) nebo výsledky stanovení faktoru Xa. Vzhledem k potenciálu farmakodynamické interakce je však třeba opatrnosti při souběžném podávání přípravku Orebriton Duo a léčivých přípravků ovlivňujících hemostázu.

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

#### Účinky léčivých přípravků na kyselinu acetylsalicylovou

##### Ibuprofen

Experimentální údaje naznačují, že ibuprofen může inhibovat účinek nízké dávky kyseliny acetylsalicylové na agregaci trombocytů, pokud jsou podávány souběžně. Omezení těchto údajů a nejistoty týkající se extrapolace údajů *ex vivo* na klinickou situaci však naznačují, že pro pravidelné užívání ibuprofenu nelze učinit žádné pevné závěry a že při příležitostném užívání ibuprofenu žádný klinicky významný účinek není pravděpodobný (viz bod 5.1).

##### Metamizol

Účinek kyseliny acetylsalicylové na agregaci trombocytů může být při souběžném podávání s metamizolem snížen. U pacientů užívajících nízké kardioprotektivní dávky kyseliny acetylsalicylové je proto zapotřebí tuto kombinaci podávat s opatrností.

##### Antacida

Vylučování kyseliny acetylsalicylové se zvyšuje alkalickou močí, k čemuž může dojít při užívání některých antacid.

## Účinky kyseliny acetylsalicylové na jiné léčivé přípravky

### Methotrexát

(používaný v dávkách > 15 mg/týdně)

Kombinace léčivých přípravků s methotrexátem a kyselinou acetylsalicylovou zvyšuje hematologickou toxicitu methotrexátu v důsledku snížené renální clearance methotrexátu kyselinou acetylsalicylovou. Proto je souběžné užívání methotrexátu (v dávkách > 15 mg/týden) s kyselinou acetylsalicylovou kontraindikováno (viz bod 4.3).

(používaný v dávkách < 15 mg/týdně)

Kombinace methotrexátu s kyselinou acetylsalicylovou může zvýšit hematologickou toxicitu methotrexátu v důsledku snížené renální clearance methotrexátu kyselinou acetylsalicylovou. Během prvních týdnů podávání kombinace se mají provádět týdenní kontroly krevního obrazu. Posílené monitorování má být prováděno i v případě mírně zhoršené funkce ledvin, stejně jako u starších pacientů.

### Urikosurika, např. probenecid

Salicyláty tlumí účinek probenecidu. Kombinaci je třeba se vyhnout.

### Antikoagulancia, např. kumarin, heparin, warfarin

Zvýšené riziko krvácení v důsledku inhibované funkce trombocytů, poranění duodenální sliznice a vytěsnění perorálních antikoagulancií z jejich vazebných míst pro plazmatické proteiny. Je třeba pečlivě sledovat známky krvácení a dobu krvácení (viz bod 4.4).

### Antiagregancia (např. klopidogrel, a dipyridamol) a selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI; jako je sertralín nebo paroxetin)

Zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4).

### Antidiabetika, např. deriváty sulfonylmočoviny

Salicyláty mohou zvýšit hypoglykemický účinek derivátů sulfonylmočoviny.

### Digoxin a lithium

Kyselina acetylsalicylová zhoršuje renální vylučování digoxinu a lithia, což má za následek zvýšení plazmatických koncentrací. Při zahájení a ukončení léčby kyselinou acetylsalicylovou se doporučuje monitorovat hladiny plazmatických koncentrací digoxinu a lithia. Může být nutné upravit dávku.

### Diuretika a antihypertenziva

NSAID mohou snižovat antihypertenzní účinky diuretik a jiných antihypertenziv. Stejně jako u jiných NSAID zvyšuje souběžné podávání s inhibitory ACE riziko akutní renální insuficience.

Diuretika: Riziko akutního selhání ledvin v důsledku snížené glomerulární filtrace prostřednictvím snížené syntézy renálních prostaglandinů. Na začátku léčby se doporučuje hydratovat pacienta a monitorovat renální funkce.

### Inhibitory karboanhydrázy (acetazolamid)

Může vést k těžké acidóze a zvýšené toxicitě pro centrální nervový systém.

### Systémové kortikosteroidy

Riziko gastrointestinálních ulcerací a krvácení může být zvýšeno při souběžném podávání kyseliny acetylsalicylové a kortikosteroidů (viz bod 4.4).

### Jiná NSAID

Zvýšené riziko ulcerací a gastrointestinálního krvácení v důsledku synergických účinků.

### Cyklosporin, takrolimus

Souběžné užívání NSAID a cyklosporinu nebo takrolimu může zvýšit nefrotoxický účinek cyklosporinu a takrolimu. V případě souběžného užívání těchto látek a kyseliny acetylsalicylové má být sledována funkce ledvin.

### Alkohol

Souběžné užívání alkoholu a kyseliny acetylsalicylové zvyšuje riziko gastrointestinálního krvácení.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají v průběhu léčby přípravkem Orebriton Duo používat vhodnou antikoncepci, aby se předešlo otěhotnění.

### Těhotenství

Bezpečnost a účinnost přípravku Orebriton Duo u těhotných žen nebyla stanovena.

Klinická hodnocení naznačují, že dávky kyseliny acetylsalicylové do 100 mg/den pro omezené použití v porodnictví, které vyžadují specializované sledování, se jeví jako bezpečné. Údaje o podávání tikagreloru u těhotných žen jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu po podání tikagreloru (viz bod 5.3).

Proto se přípravek Orebriton Duo během těhotenství nedoporučuje.

### Kojení

Bezpečnost a účinnost přípravku Orebriton Duo nebyla u kojících žen stanovena.

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 přípravku Orebriton Duo.

### Fertilita

Nebyly provedeny žádné specifické studie s přípravkem Orebriton Duo u lidí za účelem hodnocení účinků na fertilitu. Tikagrelor neměl vliv na samčí nebo samičí fertilitu u zvířat (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Orebriton Duo nemá žádný vliv nebo má pouze zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. V průběhu léčby tikagrelorem byly hlášeny případy závratě a zmatenosti. Pacienti, kteří zaznamenají tyto příznaky, nemají řídit nebo obsluhovat stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

S přípravkem Orebriton Duo nebyly provedeny žádné terapeutické klinické studie, avšak bioekvivalence přípravku Orebriton Duo se současně podávaným tikagrelorem a kyselinou acetylsalicylovou byla prokázána v klinickém hodnocení FK/FD (klinické hodnocení PAO-P8-766) (viz bod 5.1 a 5.2).

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky hlášené u přípravku Orebriton Duo během klinického hodnocení PAO-P8-766 byly v souladu se známými bezpečnostními profily tikagreloru a kyseliny acetylsalicylové, pokud byly podávány jako samostatné léčivé přípravky.

V tomto klinickém hodnocení byl přípravek Orebriton Duo podán 74 zdravým pacientům a nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly zácpa (16,7 %), bolest hlavy (9,5 %) a epistaxe (9,5 %).

### Tikagrelor

Bezpečnostní profil tikagreloru byl hodnocen ve velkém „outcome“ klinickém hodnocení fáze 3 (PLATO), které zahrnovalo více než 18 000 pacientů (viz bod 5.1).

V klinickém hodnocení PLATO byl u pacientů na tikagreloru zjištěn vyšší výskyt ukončení léčby v důsledku nežádoucích příhod než u klopidoogrelu (7,4 % vs. 5,4 %). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u pacientů léčených tikagrelorem bylo krvácení a dušnost (viz bod 4.4).

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly identifikovány v klinických hodnoceních s tikagrelorem a kyselinou acetylsalicylovou, v monoterapii, nebo v kombinaci, 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 ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), 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   | Vzácné   | 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> | zvýšené tendence ke krvácení <sup>a</sup> |  | trombocytopenie <sup>n</sup> , granulocytóza <sup>n</sup> , aplastická anémie <sup>n</sup> | trombotická trombotopenická purpura <sup>c</sup> , prodloužená doba krvácení <sup>n</sup> , anémie z nedostatku železa <sup>n</sup> |
| <i>Poruchy imunitního systému</i>  |   |   | hypersensitivita zahrnující angioedém <sup>c</sup> | alergický edém <sup>n</sup> , anafylaktické reakce včetně šoku <sup>n</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                                    |  | snížená schopnost slyšet <sup>n</sup> , tinnitus <sup>n</sup>   |
| <i>Srdeční poruchy</i>   |   |   |  |  | bradyarytmie, AV blokáda <sup>c</sup>   |

| SOC   | Velmi časté | Časté   | Méně časté                                   | Vzácné  | Není známo   |
|---|-------------|---|--|---|--|
| <i>Cévní poruchy</i>  |             | hypotenze   |  | hemoragická vaskulitida <sup>n</sup>  |  |
| <i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>           | Dušnost     | krvácení z respiračního systému <sup>f</sup>                                | rýma <sup>n</sup>                            | bronchospasmus <sup>n</sup> , astmatické záchvaty <sup>n</sup>  |  |
| <i>Gastrointestinální poruchy</i>                           |             | gastrointestinální krvácení <sup>g</sup> , průjem, nauzea, dyspepsie, zácpa | retroperitoneální krvácení                   | těžké gastrointestinální krvácení <sup>n</sup> , zvracení <sup>n</sup>  | žaludeční nebo dvanáctníkové vředy a perforace <sup>n</sup>              |
| <i>Poruchy jater a žlučových cest</i>                       |             |   |  |   | jaterní nedostatečnost <sup>n</sup>                                      |
| <i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>                        |             | subkutánní nebo dermální krvácení <sup>h</sup> , vyrážka, svědění           | kopřivka <sup>n</sup>                        | Stevensův-Johnsonův syndrom <sup>n</sup> , Lyellův syndrom <sup>n</sup> , purpura <sup>n</sup> , erythema nodosum <sup>n</sup> , erythema multiforme <sup>n</sup> |  |
| <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>                                       |  |   | porucha funkce ledvin <sup>n</sup> , zadržování soli a vody <sup>n</sup> |
| <i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>                 |             |   | krvácení z reprodukčních orgánů <sup>k</sup> | menoragie <sup>a</sup>  |  |
| <i>Vyšetření</i>  |             | Zvýšená hodnota kreatininu 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 s tika grelorem podávaným společně s kyselinou acetylsalicylovou

<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 hodnot 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

<sup>f</sup> např. epistaxe, hemoptýza

<sup>g</sup> např. krvácení z dásní, konečníku, žaludečních vředů

<sup>h</sup> např. ekchymóza, kožní krvácení, petechie

<sup>i</sup> např. hemartróza, svalové krvácení

<sup>j</sup> např. hematurie, hemoragická cystitida

<sup>k</sup> např. vaginální krvácení, hematospermie, postmenopauzální krvácení

<sup>l</sup> např. kontuze, traumatický hematoma, traumatické krvácení

<sup>m</sup> např. spontánní, při provádění lékařského výkonu či traumatické intrakraniální krvácení

<sup>n</sup> pozorováno při monoterapii kyselinou acetylsalicylovou

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### Krvácení

#### *Zjištění o krvácení v klinickém hodnocení PLATO*

Celkový přehled krvácivých příhod v klinickém hodnocení PLATO je uveden v tabulce 2.

**Tabulka 2 Analýza všech krvácivých příhod, odhady vypočítané metodou Kaplan-Meiera ve 12. měsíci (PLATO)**

|   | <b>Tikagrelor 90 mg<br/>dvakrát denně<br/>n = 9 235</b> | <b>Klopidogrel<br/>n = 9 186</b> | <b>p-hodnota*</b> |
|---|---|----------------------------------|-------------------|
| PLATO celkem závažné                        | 11,6  | 11,2                             | 0,4336            |
| PLATO závažné fatální / život<br>ohrožující | 5,8   | 5,8                              | 0,6988            |
| Non-CABG PLATO závažné                      | 4,5   | 3,8                              | 0,0264            |
| Neprocedurální PLATO závažné                | 3,1   | 2,3                              | 0,0058            |
| PLATO celkem závažné + mírné                | 16,1  | 14,6                             | 0,0084            |
| Neprocedurální PLATO závažné +<br>mírné     | 5,9   | 4,3                              | < 0,0001          |
| Definované podle TIMI závažné               | 7,9   | 7,7                              | 0,5669            |
| Definované podle TIMI závažné +<br>mírné    | 11,4  | 10,9                             | 0,3272            |

#### **Definice kategorií krvácení:**

**Závažné fatální / život ohrožující krvácení:** klinicky zjevné s poklesem hemoglobinu o > 50 g/l nebo podání ≥ 4 transfuzních jednotek erytrocytů; nebo fatální; nebo intrakraniální; nebo intraperikardiální se srdeční tamponádou; nebo s hypovolemickým šokem nebo závažnou hypotenzí vyžadující podání vasopresorů nebo chirurgický zákrok.

**Ostatní závažné:** klinicky zjevné s poklesem hemoglobinu o 30–50 g/l nebo podání 2–3 transfuzních jednotek erytrocytů; nebo významně invalidizující.

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

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

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

\* p-hodnota vypočtena pomocí Coxova modulu proporcionálních rizik s léčebnými skupinami jako jedinou vysvětlující proměnnou

Tikagrelor a klopidogrel se neliší v mírách výskytu PLATO závažných fatálních / život ohrožujících krvácení, PLATO celkových závažných krvácení, TIMI závažných krvácení nebo TIMI mírných krvácení (Tabulka 2). S tikagrelorem se objevilo více PLATO závažných + mírných krvácení kombinovaně ve srovnání s klopidogrelem. Několik pacientů v klinickém hodnocení 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 zdravotní anamnéza, včetně předchozí cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky, nemají prediktivní hodnotu ve vztahu k celkovému nebo neprocedurálnímu významnému krvácení definovanému v klinickém hodnocení PLATO. Nebyla identifikována žádná specifická skupina s rizikem jakéhokoliv krvácení.

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

V klinickém hodnocení PLATO mělo 42 % z 1 584 pacientů (12 % kohorty), kteří podstoupili chirurgický zákrok voperování koronárního arteriálního bypassu (CABG), závažné fatální / život ohrožující krvácení, což nepředstavovalo rozdíl mezi léčebnými skupinami. Fatální CABG krvácení se objevilo u 6 pacientů v každé léčebné skupině (viz bod 4.4).

#### **Non-CABG krvácení a neprocedurální krvácení:**

Tikagrelor a klopidogrel se nelišily v non-CABG krvácení definovaném v klinickém hodnocení PLATO jako závažné fatální / život ohrožující krvácení, ale krvácení definovaná v klinickém

hodnocení PLATO jako celkem závažná krvácení, TIMI závažná, TIMI závažná + mírná byla častější u tikagreloru. Podobně, pokud se neuvažují krvácení související s výkonem, krvácení bylo častější u tikagreloru ve srovnání s klopidogrelem (Tabulka 2). Ukončení léčby v důsledku neprocedurálního krvácení bylo častější u tikagreloru (2,9 %) než u klopidogrelu (1,2 %;  $p < 0,001$ ).

**Intrakraniální krvácení:**

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

### Dušnost

U pacientů léčených tikagrelorem byla hlášena dušnost a pocit tíže na hrudi. Nežádoucí příhody (AE) zahrnuté pod pojem dušnost (dušnost, klidová dušnost, dušnost při fyzické námaze, paroxysmální noční dušnost a noční dušnost) byly v klinickém hodnocení PLATO hlášeny kombinovaně 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 v klinickém hodnocení 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 rozvoje 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 klinického hodnocení PLATO. U pacientů s anamnézou astmatu a/nebo CHOPN je třeba podávat tikagrelor s opatrností (viz bod 4.4).

Asi 30 % epizod odeznělo v průběhu 7 dnů. Do klinického hodnocení PLATO byli zařazováni pacienti s městnavým srdečním selháním, CHOPN nebo astmatem. Tito pacienti a starší pacienti hlásili dušnost častěji. Celkem 0,9 % pacientů na tikagreloru léčbu hodnoceným přípravkem ukončilo v důsledku dušnosti ve srovnání s 0,1 % pacientů užívajících klopidogrel. Vyšší incidence dušnosti ve skupině s tikagrelorem není spojena s novým výskytem nebo zhoršením onemocnění plic nebo srdce (viz bod 4.4). Tikagrelor neovlivňuje funkční plicní testy.

### Vyšetření

**Zvýšení koncentrací kyseliny močové:** Koncentrace kyseliny močové v séru se u 22 % pacientů užívajících tikagrelor v klinickém hodnocení PLATO zvýšila na více než horní hranici normálních hodnot ve srovnání s 13 % pacientů na klopidogrelu. V klinickém hodnocení PLATO byly hlášeny nežádoucí příhody dnavé artritidy u 0,2 % případů u tikagreloru a 0,1 % u klopidogrelu.

### 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 prostřednictvím webového formuláře

[sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## 4.9 Předávkování

### *Tikagrelor*

Tikagrelor je dobře tolerován v jednorázových dávkách až 900 mg. Ve studii se zvyšující se jednorázovou dávkou 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 zvážit 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 by transfuze trombocytů měla klinický přínos u pacientů s krvácením (viz bod 4.4). Pokud dojde ke krvácení, je třeba zahájit další standardní podpůrnou léčbu.

### *Kyselina acetylsalicylová*

Ačkoli lze pozorovat značné individuální rozdíly, za toxickou dávku lze považovat asi 200 mg/kg u dospělých a 100 mg/kg u dětí. Letální dávka kyseliny acetylsalicylové je 25–30 gramů. Plazmatické koncentrace salicylátu nad 300 mg/l indikují intoxikaci. Plazmatické koncentrace nad 500 mg/l u dospělých a 300 mg/l u dětí obecně způsobují závažnou toxicitu. Předávkování může být škodlivé pro starší pacienty a zejména pro malé děti (terapeutické předávkování nebo časté náhodné intoxikace mohou být fatální).

#### Příznaky středně těžké intoxikace

Tinnitus, poruchy sluchu, bolest hlavy, vertigo, zmatenost a gastrointestinální příznaky (nauzea, zvracení a bolest břicha).

#### Příznaky těžké intoxikace

Příznaky souvisí se závažným narušením acidobazické rovnováhy. Nejprve dochází k hyperventilaci, která má za následek respirační alkalózu. V důsledku útlumu respiračního centra vzniká respirační acidóza. Kromě toho dochází v důsledku přítomnosti salicylátu k metabolické acidóze.

Protože se u mladších dětí příznaky často rozpoznají až v pozdním stadiu intoxikace, jsou v době vyšetření lékařem obvykle ve stadiu acidózy.

Dále se mohou objevit následující příznaky: hypertermie a pocení vedoucí k dehydrataci, pocity neklidu, křeče, halucinace a hypoglykemie. Deprese nervového systému může vést ke kómatu, kardiiovaskulárnímu kolapsu nebo zástavě dechu.

#### Léčba předávkování

Pokud byla požitá toxická dávka, je nutná hospitalizace. V případě mírné intoxikace je třeba vyvolat zvracení.

Pokud se to nepodaří, lze během první hodiny po požití většího množství léku provést výplach žaludku. Poté podávejte aktivní uhlí (adsorbent) a síran sodný (laxativum).

Aktivní uhlí lze podat v jednorázové dávce (50 g pro dospělého, 1 g/kg tělesné hmotnosti pro dítě do 12 let).

Alkalizace moči (250 mmol NaHCO<sub>3</sub>, po dobu tří hodin) při kontrole pH moči. V případě těžké intoxikace je třeba dát přednost hemodialýze. Další příznaky je třeba léčit symptomaticky.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiagregancia kromě heparinu, kombinace, ATC kód: B01AC30

Přípravek Orebriton Duo kombinuje dvě antitrombotické látky k prevenci aterotrombotických příhod.

#### Mechanismus účinku

##### *Tikagrelor*

Tikagrelor patří chemicky mezi cyklopentyltriazolopyrimidiny (CPTP). Tikagrelor je perorální, přímý selektivní a 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 vazebným místem pro ADP, ale pokud je navázán na receptor P2Y<sub>12</sub>, brání ADP-indukované signální transdukci. 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 KV příhod, jako je úmrtí, 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 plně lidské krvi *in vitro*) a dušnost. Ovšem vztah mezi pozorovaným vzestupem adenosinu a klinickými důsledky (např. morbidita-mortalita) nebyl jasně vysvětlen.

##### *Kyselina acetylsalicylová*

Kyselina acetylsalicylová inhibuje aktivaci trombocytů: blokuje destičkovou cyklooxygenázu acetylací, inhibuje syntézu tromboxanu A<sub>2</sub>, fyziologické aktivační látky uvolňované trombocyty, která by mohla hrát roli při komplikacích aterosklerotických lézí.

Inhibice syntézy TXA<sub>2</sub> je nevratná, protože trombocyty, které nemají jádro, nejsou schopny (kvůli nedostatečné schopnosti syntézy proteinů) syntetizovat novou cyklooxygenázu, která byla acetylována kyselinou acetylsalicylovou.

Opakované dávky od 20 do 325 mg způsobují inhibici enzymatické aktivity od 30 do 95 %. Vzhledem k nevratné povaze vazby účinek přetrvává po celou dobu životnosti trombocytů (7–10 dní). Inhibiční účinek se při dlouhodobé léčbě nevyčerpá a enzymatická aktivita se postupně obnovuje po obnově trombocytů 24 až 48 hodin po přerušení léčby.

Kyselina acetylsalicylová prodlužuje dobu krvácení v průměru přibližně o 50 až 100 %, ale lze pozorovat individuální rozdíly.

#### Farmakodynamické účinky

##### Nástup účinku

U pacientů se stabilní ischemickou chorobou srdeční (ICHS) na ASA vykazuje tikagrelor rychlý nástup farmakologického účinku, což bylo prokázáno průměrnou inhibicí agregace trombocytů (IPA) v rozsahu asi 41 % za 0,5 hodiny po podání nasycovací dávky 180 mg tikagreloru, s maximem IPA účinku 89 % 2–4 hodiny po podání a přetrváváním účinku po dobu 2–8 hodin. Devadesát procent pacientů vykazovalo konečný rozsah IPA > 70 % 2 hodiny po podání dávky.

##### 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 klopidogrelem 75 mg na tikagrelor 90 mg dvakrát denně má za následek absolutní vzestup IPA o 26,4 % a převod z tikagreloru na klopidogrel má za následek pokles absolutní hodnoty IPA o 24,5 %. Pacienti mohou být převedeni z klopidogrelu na tikagrelor bez ztráty antiagregačního účinku (viz bod 4.2).

### Klinická účinnost a bezpečnost

S přípravkem Orebriton Duo nebyly provedeny žádné terapeutické klinické studie, avšak byla prokázána bioekvivalence přípravku Orebriton Duo se současně podávaným tikagrelorem a kyselinou acetylsalicylovou (klinické hodnocení PAO-P8-766) (FK parametry viz bod 5.2). Prokázání farmakodynamického účinku přípravku Orebriton Duo bylo založeno na surogátním markeru, konkrétně inhibici syntézy tromboxanu B<sub>2</sub> (TxB<sub>2</sub>), který je považován za široce přijímaný surogátní marker agregece trombocytů a také účinnosti v sekundární prevenci kardiovaskulárních příhod.

### Farmakodynamická ekvivalence přípravku Orebriton Duo se souběžně podávanými tabletami tikagreloru a kyseliny acetylsalicylové (klinické hodnocení PAO-P8-766)

Primárním farmakodynamickým (FD) cílem tohoto klinického hodnocení bylo prokázat ekvivalenci po podání více perorálních dávek mezi přípravkem Orebriton Duo a jednotlivými tabletami kyseliny acetylsalicylové podávanými souběžně s tikagrelorem na základě hladin surogátního markeru tromboxanu B<sub>2</sub> (TxB<sub>2</sub>). V tomto klinickém hodnocení bylo 42 zdravých pacientů léčeno hodnoceným přípravkem (1× přípravek Orebriton Duo podávaný dvakrát denně (v intervalu přibližně 12 hodin) po dobu 8 po sobě následujících dnů (celkem 16 podání). Čtyřicet dva zdravých pacientů (včetně 10 obézních) bylo léčeno referenčním přípravkem 1 (1× 90mg potahovaná tableta tikagreloru (Brilique®)) podávaným dvakrát denně po dobu 8 po sobě následujících dnů, ráno a večer (v intervalu přibližně 12 hodin), celkem 16 dávek, a referenčním přípravkem 2 (1× 100mg tableta kyseliny acetylsalicylové (Aspirin®)) podávaným jednou denně ráno po dobu 8 po sobě následujících dnů, celkem 8 dávek. Při ranním podávání byly referenční přípravky 1 a 2 podávány současně.

Následující FD parametry byly odhadnuty po 8 po sobě následujících dnech podávání za účelem prokázání terapeutické ekvivalence:

- Koncentrace TxB<sub>2</sub> po 24 hodinách (C<sub>24</sub>) (tabulka 3)
- Plocha pod křivkou koncentrace TxB<sub>2</sub> v čase od času nula do 24 hodin (AUC<sub>0-24</sub>) (tabulka 3)
- Reakce pacientů na léčbu (testovaný nebo referenční přípravek) (tabulka 4)

**Tabulka 3 Porovnání statistických výsledků pro TxB<sub>2</sub> po 8 po sobě následujících dnech podávání (PAO P8-766)**

| Parametr            | Geometrický průměr získaný metodou nejmenších čtverců <sup>a</sup> |                                  | 95% intervaly spolehlivosti (%) |       |       |
|---------------------|--|----------------------------------|---------------------------------|-------|-------|
|                     | Léčba 3<br>(Test)<br>n = 41  | Léčba 4<br>(Reference)<br>n = 41 | Poměr<br>(%)                    | Dolní | Horní |
| C <sub>24</sub>     | 1,88   | 3,30                             | 57,10                           | 50,99 | 63,94 |
| AUC <sub>0-24</sub> | 26,20  | 34,48                            | 75,99                           | 69,98 | 82,52 |

<sup>a</sup> jednotky jsou ng/ml pro C<sub>24</sub> a ng×h/ml pro AUC<sub>0-24</sub>

Odhad ekvivalenčního limitu byl založen na cílovém terapeutickém rozmezí surogátního markeru TxB<sub>2</sub> (1 ng/ml až 10 ng/ml), což odpovídá inhibici TxB<sub>2</sub> > 97 %. Po 8 po sobě následujících dnech podávání byla horní hranice 95% intervalu spolehlivosti (CI) vypočtená z exponenciálu parametrů C<sub>24</sub>

transformovaných přirozeným logaritmem v testovací skupině a v referenční skupině v rámci terapeutického cíle (< 10 ng/ml) s hodnotami 2,04 ng/ml a 3,58 ng/ml.

Po 8 po sobě následujících dnech podávání byly poměry testovaný/referenční přípravek (95% CI) 57,10 % (50,99–63,94 %) pro  $C_{24}$  a 75,99 % (69,98–82,52 %) pro  $AUC_{24}$ . Statistické výsledky ukazují, že poměry geometrických průměrů získaných metodou nejmenších čtverců testovaného/referenčního přípravku a 95% CI  $C_{24}$  a  $AUC_{0-24}$  byly v mezích ekvivalence (viz tabulka 3). Na základě srovnatelných výsledků surogátního markeru hladin  $TxB_2$  je testovaný přípravek považován za terapeuticky ekvivalentní k referenčnímu přípravku podávanému nalačno zdravým dospělým pacientům a pacientům s obezitou.

Byla také hodnocena a kategorizována reakce pacientů na léčbu (testovanou nebo referenční). Pacienti byli kategorizováni jako respondéři (inhibice jako úspěšná léčba:  $I_{24} > 97 \%$ , respondéři s neúplnou inhibicí:  $I_{24} \geq 95 \%$  a  $\leq 97 \%$ ) nebo non-respondéři (inhibice jako selhání léčby:  $I_{24} < 95 \%$ ) (tabulka 4).

Tabulka 4 představuje souhrn odpovědí pacientů na ASA po 8denním perorálním podávání přípravku FDC (testovaný přípravek – podáván dvakrát denně) a souběžném podávání tikagrelolu (dvakrát denně) a ASA (100 mg jednou denně) na základě kategorií inhibice surogátního markeru  $TxB_2$ .

**Tabulka 4 Shrnutí odpovědí pacientů v 8. dni po podání více dávek –populace pro hodnocení farmakodynamiky (PAO P8-766)**

|  | Léčba                           |       |                                |        |
|--|---------------------------------|-------|--------------------------------|--------|
|  | Léčba 3 (Hodnocená)<br>(n = 40) |       | Léčba 4<br>(Referenční) (n 42) |        |
| Reakce   | n                               | (%)   | n                              | (%)    |
| Respondéři ( $I_{24} > 97 \%$ )                            | 39                              | 97,50 | 41*                            | 100,00 |
| Částeční respondéři ( $I_{24} \geq 95 \%$ a $\leq 97 \%$ ) | 0                               | 0,00  | 0                              | 0,00   |
| Non-respondéři ( $I_{24} < 95 \%$ )                        | 1                               | 2,50  | 0                              | 0,00   |

Po 8 dnech podávání léčby reagovali všichni pacienti (100 %) na referenční produkt ( $I_{24} > 97 \%$ ) a 39 ze 40 pacientů (97,50 %) reagovalo na testovaný produkt ( $I_{24} > 97 \%$ ), což naznačuje rovnocenný stupeň inhibice mezi testovanou a referenční lékovou formou (viz tabulka 4).

Bylo prokázáno, že přípravek Orebriton Duo má podobný terapeutický účinek, pokud jde o prevenci aterotrombotických příhod (prostřednictvím surogátního markeru  $TxB_2$ ), ve srovnání se standardní léčbou, tj. souběžným podáváním tikagreloru a ASA, a to i přes rozdíl v dávkování složky ASA (dvakrát denně vs. jednou denně).

#### *Tikagrelor*

Klinické důkazy účinnosti a bezpečnosti tikagreloru byly získány v klinickém hodnocení fáze 3:

- Klinické hodnocení PLATO [PLATelet Inhibition and Patient Outcomes], srovnání léčby tikagrelorem a klopido-grelem, oba podávané v kombinaci s ASA a jinou standardní léčbou.

#### Klinické hodnocení PLATO (akutní koronární syndrom)

Do klinického hodnocení PLATO bylo zařazeno 18 624 pacientů, kteří se dostavili v průběhu 24 hodin od nástupu příznaků nestabilní anginy pectoris (AP), infarktu myokardu bez elevace úseku ST (NSTEMI) nebo infarktu myokardu s elevací úseku ST (STEMI) a obdrželi medikamentózní léčbu, nebo u nich byla provedena perkutánní koronární intervence (PCI), nebo CABG.

### *Klinická účinnost*

Při denní dávce ASA prokázal tikagrelor 90 mg dvakrát denně superioritu v porovnání s klopidogrelem 75 mg jednou denně v prevenci složeného cílového parametru sestávajícího z úmrtí z KV příčin, IM nebo cévní mozkové příhody, s tím, že rozdíl byl hlavně u úmrtí z KV příčin a IM. Pacientům byla podána nasycovací dávka 300 mg klopidogrelu (až 600 mg, pokud měli PCI) nebo 180 mg tikagreloru.

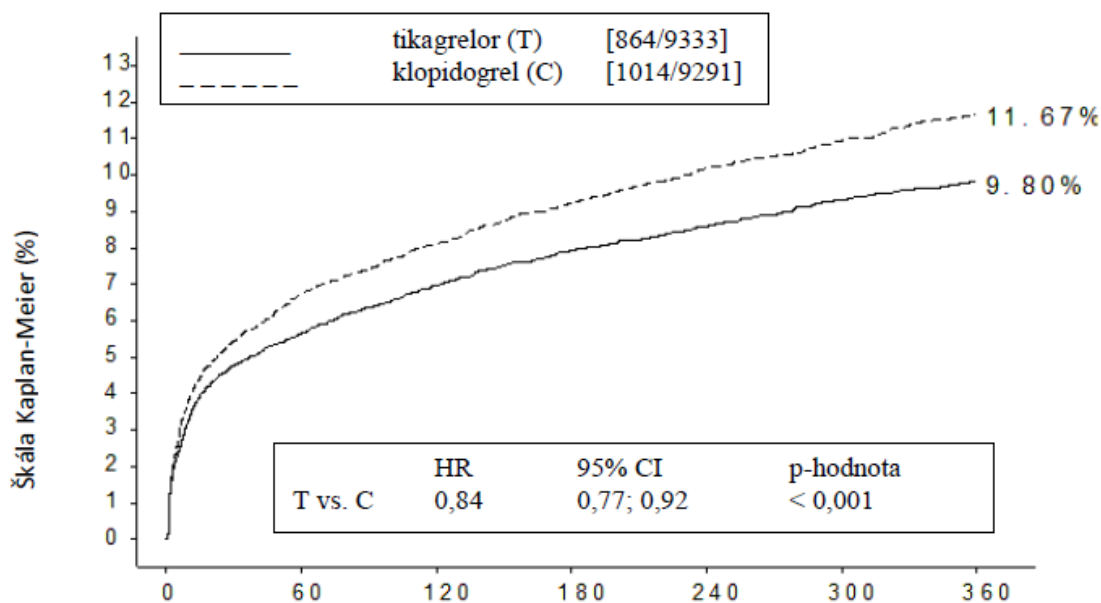
Tento rozdíl byl zaznamenán časně (absolutní snížení rizika [ARR] 0,6 % a relativní snížení rizika [RRR] o 12 % po 30 dnech) a léčebný efekt byl konstantní po celou dobu 12 měsíců, vedoucí k ARR 1,9 % za rok a RRR 16 %. Tyto výsledky předpokládají, že je vhodné pacienty léčit tikagrelorem 90 mg dvakrát denně po dobu 12 měsíců (viz bod 4.2). Léčba 54 pacientů s ACS tikagrelorem namísto klopidogrelem vede k prevenci 1 aterosklerotické příhody; léčba 91 pacientů vede k prevenci 1 úmrtí z KV příčin (viz obrázek 1 a tabulka 3).

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

Slabě významná léčebná interakce byla pozorována u regionu, kde poměr rizik (HR) pro primární cílový parametr upřednostňuje tikagrelor mimo Severní Ameriku, ale klopidogrel v Severní Americe, což reprezentuje přibližně 10 % celkové hodnocené populace (p-hodnota = 0,045 pro tuto interakci). Explorativní 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 tikagrelorem má být 75–150 mg (viz body 4.2 a 4.4).

Obrázek 1 ukazuje odhadované riziko do výskytu jakékoliv příhody v rámci složeného primárního cílového parametru účinnosti.

**Obrázek 1 – Analýza primárního složeného cílového parametru sestávajícího z úmrtí z KV příčin, IM a cévní mozkové příhody (PLATO)**



| Počet v riziku | Dny od randomizace |      |      |      |      |      |      |
|----------------|--------------------|------|------|------|------|------|------|
|                | 0                  | 60   | 120  | 180  | 240  | 300  | 360  |
| T              | 9333               | 8628 | 8460 | 8219 | 6743 | 5161 | 4147 |
| C              | 9291               | 8521 | 8362 | 8124 | 6650 | 5096 | 4074 |

Tikagrelor snižoval výskyt primárního složeného cílového parametru ve srovnání s klopido-grelem jak v populaci nestabilní AP / NSTEMI, tak STEMI (tabulka 5). Tikagrelor 90 mg dvakrát denně v kombinaci s nízkou dávkou ASA lze použít u pacientů s ACS (nestabilní anginou pectoris, s infarktem myokardu bez elevace ST úseku [NSTEMI] nebo s infarktem myokardu s elevací ST úseku [STEMI]); včetně pacientů léčených farmakologicky a pacientů, kteří byli ošetřeni perkutánní koronární intervencí (PCI) nebo kterým byl voperován koronární arteriální bypass (CABG).

**Tabulka 5 – Analýza primárních a sekundárních cílových parametrů týkajících se účinnosti (PLATO)**

|  | Tikagrelor<br>90 mg dvakrát<br>denně<br>(% pacientů<br>s příhodou)<br>n = 9 333 | Klopido-grel 75 mg<br>jednou denně<br>(% pacientů<br>s příhodou)<br>n = 9 291 | ARR <sup>a</sup><br>(%/rok) | RRR <sup>a</sup> (%)<br>(95% CI) | p-hodnota           |
|--|---|---|-----------------------------|----------------------------------|---------------------|
| Úmrtí z KV příčin, 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              |
| Lékařský záměr   | 11,3  | 13,2  | 2,3                         | 15 (0,3; 27)                     | 0,0444 <sup>d</sup> |
| Úmrtí z KV příčin  | 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              |
| Úmrtí ze všech příčin, IM (kromě němého IM) nebo cévní mozková příhoda | 9,7   | 11,5  | 2,1                         | 16 (8; 23)                       | 0,0001              |

|   | <b>Tikagrelor<br/>90 mg dvakrát<br/>denně<br/>(% pacientů<br/>s příhodou)<br/>n = 9 333</b> | <b>Klopidogrel 75 mg<br/>jednou denně<br/>(% pacientů<br/>s příhodou)<br/>n = 9 291</b> | <b>ARR<sup>a</sup><br/>(%/rok)</b> | <b>RRR<sup>a</sup> (%)<br/>(95% CI)</b> | <b>p-hodnota</b>    |
|---|---|---|------------------------------------|---|---------------------|
| Úmrtí z KV příčin, celkem<br>IM, cévní mozková příhoda,<br>SRI, RI, TIA nebo jiné<br>ATE <sup>c</sup> | 13,8  | 15,7  | 2,1                                | 12 (5; 19)                              | 0,0006              |
| Úmrtí ze všech příčin   | 4,3   | 5,4   | 1,4                                | 22 (11; 31)                             | 0,0003 <sup>d</sup> |
| Trombóza do definitivního<br>stentu   | 1,2   | 1,7   | 0,6                                | 32 (8; 49)                              | 0,0123 <sup>d</sup> |

- a ARR = absolutní snížení rizika; RRR = relativní snížení rizika =  $(1 - \text{poměr rizik}) \times 100\%$  Záporná 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.

#### *Genetická podstudie klinického hodnocení PLATO*

Genotypizace CYP2C19 a ABCB1 u 10 285 pacientů v klinickém hodnocení PLATO přinesla spojitost mezi genotypem a výsledky klinického hodnocení PLATO. Vyšší účinnost tikagreloru ve srovnání s klopidogrelem na snížení KV příhod nebyla významně ovlivněna CYP2C19 u pacientů s genotypem ABCB1. Podobně jako v celém klinickém hodnocení PLATO se neliší závažná krvácení definovaná v klinickém hodnocení PLATO celkem mezi tikagrelem a klopidogrelem bez ohledu na CYP2C19 nebo ABCB1 genotyp. Závažná non-CABG krvácení definovaná v klinickém hodnocení PLATO byla u pacientů s jednou nebo více chybějícími funkčními alely CYP2C19 zvýšena u tikagreloru ve srovnání s klopidogrelem, ale byla podobná jako u klopidogrelu u pacientů bez ztráty funkčních alel.

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

Souhrnný kombinovaný cílový parametr účinnosti a bezpečnosti (úmrtí z KV příčin, IM, cévní mozková příhoda, nebo závažné krvácení definované v klinickém hodnocení PLATO celkem) ukazuje, že celkově lepší účinnost tikagreloru ve srovnání s klopidogrelem není negována závažnými 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 klinického hodnocení PLATO zkoušející prováděli u podskupiny téměř 3 000 pacientů Holterovo monitorování výskytu komorových pauz a jiných arytmií. U přibližně 2 000 pacientů bylo monitorování provedeno v akutní fázi ACS a po jednom měsíci. Primárním parametrem zájmu byl výskyt komorových pauz trvajících  $\geq 3$  sekundy. V akutní fázi mělo komorové pauzy více pacientů na tikagreloru (6,0 %) než na klopidogrelu (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 klopidogrelu 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 anamnézou chronického srdečního selhání, respektive bez ní; 3,8 % vs. 1,4 % u klopidogrelu. Nebyly zaznamenány žádné nežádoucí klinické následky spojené s touto nerovnováhou (včetně voperování kardiostimulátoru) u této populace pacientů.

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) (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

### *Kyselina acetylsalicylová*

Experimentální údaje naznačují, že ibuprofen může inhibovat účinek nízké dávky kyseliny acetylsalicylové na agregaci trombocytů, jestliže jsou tyto dávky podávány souběžně.

V jedné studii, kdy byla jednorázová dávka 400 mg ibuprofenu užita během 8 hodin před nebo 30 minut po podání kyseliny acetylsalicylové s okamžitým uvolňováním (81 mg) se objevil snížený efekt kyseliny acetylsalicylové na tvorbu tromboxanu nebo agregaci trombocytů. Omezení těchto údajů a nejistoty týkající se extrapolace *ex vivo* údajů na klinickou situaci však naznačují, že pro pravidelné užívání ibuprofenu nelze udělat žádné pevné závěry a že při příležitostném užívání ibuprofenu žádný klinicky významný účinek není pravděpodobný.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Ve zkříženém klinickém hodnocení podání jednorázové dávky a vícenásobných dávek byla hodnocena farmakokinetika a farmakodynamika přípravku Orebriton Duo užívaného dvakrát denně ve srovnání s jednotlivými tabletami obsahujícími 90 mg tikagreloru užívanými dvakrát denně a 100 mg kyseliny acetylsalicylové užívanými jednou denně u zdravých pacientů a u pacientů s obezitou (viz bod 5.1).

Studie prokázala, že farmakokinetika jednorázové dávky složky tikagreloru v tvrdých tobolkách přípravku Orebriton Duo 90 mg/50 mg je bioekvivalentní tikagreloru podávanému souběžně s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) jako samostatnými léčivými přípravky. FD ekvivalence mezi přípravkem Orebriton Duo a jednotlivou tabletou kyseliny acetylsalicylové podávanou souběžně s tikagrelorem je uvedena v bodě 5.1.

Následující informace odrážejí farmakokinetické vlastnosti jednotlivých účinných látek přípravku Orebriton Duo.

Tikagrelor vykazuje lineární farmakokinetiku a expozice tikagreloru a aktivního metabolitu tikagreloru (AR-C124910XX) přibližně odpovídá podané dávce až do 1 260 mg.

### Absorpce

#### *Tikagrelor*

Absorpce tikagreloru je rychlá s mediánem  $t_{max}$  přibližně 1,5 hodiny. Tvorba hlavního cirkulujícího metabolitu AR-C124910XX (též aktivní) z tikagreloru je rychlá s mediánem  $t_{max}$  přibližně 2,5 hodiny. Po perorálním podání jednorázové dávky tikagreloru 90 mg nalačno zdravým pacientům je  $C_{max}$  529 ng.h/ml a AUC je 3 451 ng×h/ml. Poměr metabolitu a mateřské látky je 0,28 pro  $C_{max}$  a 0,42 pro AUC. Farmakokinetika tikagreloru a AR-C124910XX u pacientů s anamnézou IM byla obecně podobná jako u populace s ACS.

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 P-gp.

Tikagrelor podaný perorálně nebo přes nazogastrickou 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 profilem

koncentrace poté (2 až 48 hodin).

#### *Kyselina acetylsalicylová*

Po perorálním podání se kyselina acetylsalicylová rychle a úplně vstřebává z gastrointestinálního traktu. Značná část dávky je však již během procesu absorpce ve střevní stěně hydrolyzována na kyselinu salicylovou.

#### Distribuce

##### *Tikagrelor*

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

##### *Kyselina acetylsalicylová*

Kyselina acetylsalicylová stejně jako hlavní metabolit kyselina salicylová se rozsáhle váže na plazmatické bílkoviny, především albumin, a rychle se distribuuje do všech částí těla. Maximální plazmatická koncentrace je dosažena po 0,3–2 hodinách (celkový salicylát). Distribuční objem kyseliny acetylsalicylové je přibližně 0,16 l/kg tělesné hmotnosti.

#### Biotransformace

##### *Tikagrelor*

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> receptor trombocytů pro ADP. Systémová expozice aktivnímu metabolitu je přibližně 30–40 % expozice tikagreloru.

##### *Kyselina acetylsalicylová*

Kyselina acetylsalicylová se rychle metabolizuje na kyselinu salicylovou s poločasem 15–30 minut. Kyselina salicylová je následně převážně přeměněna na konjugáty glycinu a kyseliny glukuronové. Kinetika eliminace kyseliny salicylové je závislá na dávce, protože metabolismus je omezen kapacitou jaterních enzymů. Eliminační poločas se tedy liší a je 2–3 hodiny po nízkých dávkách (75 mg – 160 mg).

#### Eliminace

##### *Tikagrelor*

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.

##### *Kyselina acetylsalicylová*

Kyselina salicylová a její metabolity se vylučují převážně ledvinami.

#### Zvláštní populace

##### Starší pacienti

U starších pacientů ( $\geq 75$  let) s ACS byla v populační farmakokinetické analýze ve srovnání s mladšími pacienty pozorována vyšší expozice tikagreloru i aktivnímu metabolitu (přibližně o 25 % pro  $C_{max}$

i AUC). Tyto rozdíly se nepovažují za klinicky významné (viz bod 4.2).

#### Pediatrická populace

Neexistují žádné údaje u dětí s ACS nebo anamnézou IM užívajících přípravky Orebriton Duo nebo tikagrelor.

#### Pohlaví

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

#### Porucha funkce ledvin

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

U pacientů v konečném stadiu onemocnění ledvin 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 trombocytů (IPA) byla nezávislá na dialýze u pacientů v konečném stadiu onemocnění ledvin, 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 lehkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky.

Tikagrelor nebyl u pacientů s těžkou poruchou funkce jater hodnocen a neexistují žádné farmakokinetické údaje u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater. U pacientů, kteří měli střední nebo závažnou elevaci v jednom nebo více jaterních funkčních testech na počátku klinického hodnocení byly plazmatické koncentrace tikagreloru v průměru podobné nebo mírně vyšší ve srovnání s pacienty bez elevací. U pacientů s lehkou 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**

#### *Tikagrelor*

Předklinické 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 laboratorním potkanům vykazoval zvýšený výskyt

děložních tumorů (adenokarcinomů) 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 rozpětí 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 rozpětí 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).

#### *Kyselina acetylsalicylová*

Předklinický bezpečnostní profil kyseliny acetylsalicylové je dobře zdokumentován.

V experimentálních studiích na zvířatech salicyláty neprokázaly žádné jiné poškození orgánů než poškození ledvin. Ve studiích na laboratorních potkanech byla u kyseliny acetylsalicylové v dávkách toxických pro matku pozorována fetotoxicita a teratogenní účinky. Klinický význam není znám, protože dávky používané v předklinických studiích jsou mnohem vyšší (nejméně 7krát) než maximální doporučené dávky v cílených kardiovaskulárních indikacích.

Kyselina acetylsalicylová byla rozsáhle hodnocena s ohledem na mutagenní a kancerogenní účinky. Celkové výsledky ve studiích na laboratorních myších a potkanech nevykazují žádné relevantní známky jakýchkoli mutagenních nebo kancerogenních účinků.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolky

Mannitol (E 421)

Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého

Kukuřičný škrob

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Mastek (E 553b)

Natrium-stearyl-fumarát

#### Tobolka

Oxid titaničitý (E 171)

Čištěná voda

Želatina

#### Černý potiskový inkoust

Šelak (E 904)

Černý oxid železitý (E 172)

Hydroxid draselný (E 525)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

OPA/Al/PVC-Al blistry:  
21 měsíců

HDPE lahvičky:  
21 měsíců

#### Doba použitelnosti po prvním otevření

Spotřebujte do 6 měsíců od prvního otevření lahvičky.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

OPA/Al/PVC-Al blistry:  
Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

HDPE lahvičky:  
Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

Krabičky po 56, 60 tvrdých tobolek nebo vícečetné balení po 200 (4 balení po 50) tvrdých tobolek v OPA/Al/PVC-Al blistrech.

Krabičky obsahující 28× 1 tvrdá tobolek, 56× 1 tvrdá tobolek nebo vícečetné balení po 168× 1 (3 balení po 56× 1) tvrdá tobolek v perforovaných jednodávkových OPA/Al/PVC-Al blistrech.

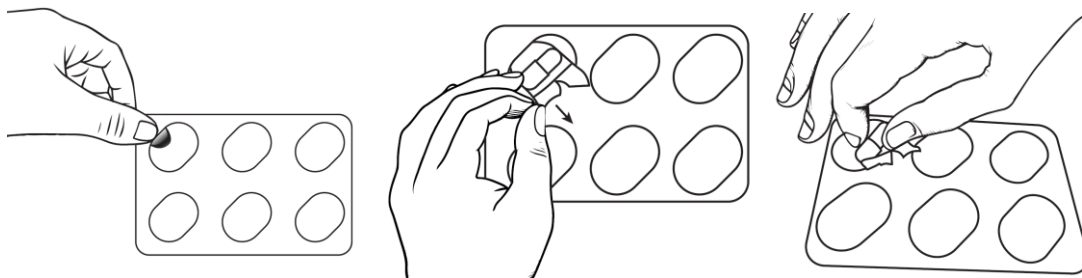
HDPE lahvičky s nádobkami absorbujícími vlhkost obsahujícími silikagel a s PP dětským bezpečnostním uzávěrem, obsahující 180 tvrdých tobolek.

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.

Tobolky mají být opatrně vyjmuty z dutiny blistru odtržením hliníkové fólie na rovné straně blistru v blízkosti okraje dutiny obsahující tobolek, jak je znázorněno na obrázcích níže.



## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

16/566/24-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 3. 2. 2026

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

3. 2. 2026