

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Orebriton Plus, 90mg + 50 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka, twarda zawiera 90 mg tikagreloru i 50 mg kwasu acetylosalicylowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda (kapsułka)

Twarda, nieprzezroczysta kapsułka żelatynowa rozmiaru „00” (23,1 – 23,9 mm) barwy białej, z nadrukiem czarnym tuszem: „90-50 mg” na korpusie kapsułki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Orebriton Plus jest wskazany w zapobieganiu zdarzeniom zakrzepowym w przebiegu miażdżycy u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW, *acute coronary syndrome*, ang. ACS).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Stosowanie produktu leczniczego Orebriton Plus należy rozpocząć od pojedynczej dawki nasycającej tikagreloru z kwasem acetylosalicylowym (ASA) 180 mg+100 mg (2 kapsułki produktu leczniczego Orebriton Plus) i kontynuować leczenie, przyjmując 1 kapsułkę Orebriton Plus dwa razy na dobę. U pacjentów z OZW czas trwania leczenia produktem Orebriton Plus dwa razy na dobę, powinien wynosić 12 miesięcy, chyba, że istnieją wskazania kliniczne do przerwania leczenia (patrz punkt 5.1).

Odstawienie produktu leczniczego Orebriton Plus można rozważyć po 3 miesiącach u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, którzy przeszli zabieg przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) i są obciążeni zwiększonym ryzykiem krwawienia. W takim przypadku tikagrelor w monoterapii przeciwplatekowej należy kontynuować przez 9 miesięcy (patrz punkt 4.4).

Pominięcie dawki

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

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku nie jest wymagane dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2). Ogólnie, produkt leczniczy Orebriton Plus należy stosować ostrożnie u osób w podeszłym wieku, ponieważ są bardziej podatni na występowanie działań niepożądanych. Zalecana dawka dla dorosłych może być stosowana, o ile pacjent nie choruje na ciężką niewydolność nerek lub wątroby (patrz punkt 4.3 i 4.4). Leczenie powinno być regularnie monitorowane.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania Orebriton Plus u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Podanie doustne.

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

W przypadku pacjentów, którzy mają trudność z połknięciem kapsułek w całości, kapsułki można otworzyć, a zawartość rozgnieść na drobny proszek, zmieszać z połową szklanki wody i natychmiast podać doustnie. Szklankę należy następnie przepłukać wodą (kolejne pół szklanki wody) i wypić jej zawartość.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, na związki kwasu salicylowego lub inhibitorów syntazy prostaglandyn (np. niektórzy pacjenci z astmą, u których może dojść do ataku lub omdlenia) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz punkt 4.8).
- Czynne krwawienie patologiczne.
- Aktywne lub obecne w wywiadzie nawracające wrzody trawienne i/lub żołądkowe/jelitowe krwotoki lub inne rodzaje krwawień, takie jak krwotoki mózgowo-naczyniowe (patrz punkt 4.8).
- Skaza krwotoczna, zaburzenia krzepnięcia takie jak hemofilia i małopłytkowość.
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).
- Ciężkie zaburzenie czynności nerek (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).
- Dna moczanowa.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Orebriton Plus i silnych inhibitorów enzymu CYP3A4 (np. ketokonazol, klarytromycyna, nefazodon, rytonawir i atazanawir), ponieważ może ono prowadzić do istotnego zwiększenia ekspozycji na tikagrelor (patrz punkt 4.5).
- Metotreksat przyjmowany w dawkach > 15 mg na tydzień (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko krwawień

U pacjentów, u których stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia krwawień, należy rozważyć stosunek zagrożeń do korzyści związanych z zapobieganiem zdarzeniom zakrzepowym w przebiegu miażdżycy (patrz punkty 4.8 i 5.1) podczas stosowania produktu leczniczego Orebriton Plus. W przypadku istnienia wskazań klinicznych do stosowania produktu leczniczego Orebriton Plus należy stosować go ostrożnie u następujących grup pacjentów:

- Pacjenci ze skłonnością do krwawienia (np. ze względu na niedawne urazy, zabiegi chirurgiczne, zaburzenia krzepnięcia, czynne lub niedawne krwawienia z przewodu pokarmowego) lub u których występuje zwiększone ryzyko urazu. Stosowanie produktu leczniczego Orebriton Plus jest przeciwwskazane u pacjentów z czynnym, patologicznym krwawieniem, u pacjentów z krwotokiem wewnątrzczaszkowym w wywiadzie oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).
- Pacjenci podczas i po operacjach chirurgicznych (nawet w przypadku niewielkich zabiegów takich jak ekstrakcja zęba), ponieważ istnieje zwiększone ryzyko krwotoku. Należy zachować ostrożność przed zabiegiem chirurgicznym. Konieczne może być tymczasowe przerwanie leczenia.
- Pacjentki z obfitym krwawieniem miesiączkowym (menorrhagia), u których może zwiększyć się krwawienie miesiączkowe.
- Pacjenci stosujący jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko krwawień (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), doustne leki przeciwzakrzepowe i (lub) leki fibrynolityczne) zastosowane w ciągu 24 godzin przed zażyciem dawki produktu leczniczego Orebriton Plus.
- Nie zaleca się, aby pacjenci stosowali jednocześnie Orebriton Plus z innymi lekami wpływającymi na hemostazę (tj. lekami przeciwzakrzepowymi, takimi jak warfaryna, trombolitycznymi i przeciwplatekowymi, przeciwzapalnymi oraz selektywnymi inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny), chyba że jest to bezwzględnie wskazane, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko krwawień (patrz punkt 4.5). Jeśli nie można uniknąć takiego połączenia, zalecana jest ścisła obserwacja pod kątem wystąpienia objawów krwawienia.

W dwóch randomizowanych kontrolowanych badaniach dotyczących tikagreloru (TICO i TWILIGHT) u pacjentów z OZW, którzy przeszli zabieg PCI ze stentem uwalniającym lek, odstawienie ASA po 3 miesiącach podwójnej terapii przeciwplatekowej tikagrelorem i ASA (DAPT) i kontynuowanie stosowania tikagreloru w monoterapii przeciwplatekowej (SAPT) przez odpowiednio 9 i 12 miesięcy, wykazano zmniejszenie ryzyka krwawienia, bez zaobserwowanego wzrostu ryzyka poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) w porównaniu z kontynuacją DAPT. Decyzja o przerwaniu stosowania Orebriton Plus po 3 miesiącach i kontynuowaniu stosowania tikagreloru w monoterapii przeciwplatekowej przez 9 miesięcy u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia powinna opierać się na ocenie klinicznej uwzględniającej ryzyko krwawienia w porównaniu z ryzykiem zdarzeń zakrzepowych (patrz punkt 4.2).

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

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

Pacjenci powinni zgłaszać lekarzowi wszelkie nietypowe objawy krwawienia. Jeśli, wystąpi krwawienie z przewodu pokarmowego lub owrzodzenie, należy przerwać leczenie.

Zabiegi chirurgiczne

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

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

Pacjenci po przebytych niedokrwiennym udarze mózgu

Pacjenci z OZW po przebytych niedokrwiennym udarze mózgu mogą być leczeni tikagrelorom przez maksymalnie 12 miesięcy (zgodnie z badaniem PLATO).

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie produktu leczniczego Orebriton Plus u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Istnieją jedynie ograniczone doświadczenia ze stosowaniem tikagreloru u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, w związku z tym zaleca się zachowanie ostrożności u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2). U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby, badania czynnościowe wątroby powinny być wykonywane regularnie.

Zaburzenia czynności nerek

Stosowanie produktu leczniczego Orebriton Plus jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2 i 4.3).

Produkt leczniczy Orebriton Plus powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek lub u pacjentów odwodnionych, ponieważ stosowanie NLPZ może skutkować pogorszeniem czynności nerek.

Pacjenci z ryzykiem wystąpienia incydentów bradykardii

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

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

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

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

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, lub z historią wrzodów żołądka lub dwunastnicy, lub epizodami krwotocznymi, lub pacjenci przyjmujący leki przeciwzakrzepowe

Produkt leczniczy Orebriton Plus należy stosować ostrożnie w przypadku nadciśnienia tętniczego oraz u pacjentów z historią wrzodów żołądka lub dwunastnicy, lub z epizodami krwotocznymi, lub u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe.

Reakcje nadwrażliwości

Kwas acetylosalicylowy może nasilać skurcz oskrzeli i ataki astmy lub inne reakcje nadwrażliwości. Do czynników ryzyka należą: astma, katar sienny, polipy nosa lub przewlekłe choroby układu oddechowego. Dotyczy to również pacjentów, u których występują reakcje alergiczne na inne substancje (reakcje skórne, swędzenie lub pokrzywka).

Reakcje skórne

Rzadko zgłaszano ciężkie reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona, związane ze stosowaniem kwasu acetylosalicylowego (patrz punkt 4.8). W przypadku pojawienia się wysypki skórnej, zmian na błonach śluzowych lub innych objawów nadwrażliwości, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Orebriton Plus

Duszność

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

Ośrodkowy bezdech senny

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

Zwiększenie stężenia kreatyniny

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

Zwiększenie stężenia kwasu moczowego

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

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

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

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

W czynnościowym teście aktywacji płytek indukowanej heparyną (ang. *heparin induced platelet activation*, HIPA) stosowanym do diagnozowania HIT, przeciwciała przeciwko kompleksowi czynnika 4 płytek krwi/heparynie w surowicy pacjenta aktywują płytki krwi zdrowych dawców w obecności heparyny. U pacjentów przyjmujących tikagrelor zgłaszano fałszywie ujemne wyniki testów czynnościowych płytek krwi (w tym m.in. testu HIPA) mających na celu zdiagnozowanie HIT. Jest to związane z hamowaniem receptora P2Y₁₂ na zdrowych płytkach dawcy przez tikagrelor obecny w surowicy/osoczu pacjenta. Informacje na temat równoczesnego leczenia tikagrelorom są wymagane do

interpretacji wyników testów czynnościowych płytek krwi stosowanych do diagnozy HIT. U pacjentów, u których rozwinęła się małopłytkowość zależna od heparyny, należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka dalszego leczenia produktem leczniczym Orebriton Plus, biorąc pod uwagę zarówno prozakrzepowy stan HIT, jak i zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia podczas jednoczesnego leczenia antykoagulantem i produktem leczniczym Orebriton Plus.

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku są szczególnie narażeni na działania niepożądane związane z przyjmowaniem NLPZ, w tym kwasu acetylosalicylowego, szczególnie na krwawienia z przewodu pokarmowego i perforacje, które mogą być śmiertelne (patrz punkt 4.2). W przypadku konieczności długotrwałego leczenia, pacjenci powinni być regularnie monitorowani.

Przedwczesne przerwanie leczenia

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

Substancje pomocnicze

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z użyciem produktu leczniczego Orebriton Plus. Orebriton Plus zawiera w składzie tikagrelor i kwas acetylosalicylowy, dlatego wszelkie interakcje zidentyfikowane dla tych substancji stosowanych osobno, mogą również wystąpić w przypadku Orebriton Plus.

Tikagrelor jest przede wszystkim substratem izoenzymu CYP3A4, a także jego łagodnym inhibitorem. Tikagrelor jest również substratem glikoproteiny P (P-gp) i słabym inhibitorem P-gp i może zwiększać narażenie na substraty P-gp. Tikagrelor jest inhibitorem białka oporności raka piersi (ang. BCRP, Breast Cancer Resistance Protein)

Wpływ produktów leczniczych i innych produktów na działanie tikagreloru

Inhibitory CYP3A4

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

Induktory CYP3A

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

Cyklosporyna (inhibitor P-gp i CYP3A)

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

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

Inne

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

U pacjentów z OZW leczonych morfiną obserwowano opóźnienie i zmniejszenie ekspozycji na doustne inhibitory P2Y₁₂, w tym tikagrelor i jego aktywny metabolit (zmniejszenie ekspozycji na tikagrelor o 35%). Interakcja ta może mieć związek z obniżoną motoryką żołądkowo-jelitową i dotyczy także innych opioidów. Kliniczne znaczenie tego jest nieznane, ale dane wskazują na możliwość zmniejszenia skuteczności tikagreloru u pacjentów otrzymujących jednocześnie tikagrelor i morfinę. U pacjentów z OZW, u których nie można wstrzymać podawania morfiny a szybkie zahamowanie P2Y₁₂ jest uważane za krytycznie istotne, można rozważyć stosowanie pozajelitowego inhibitora P2Y₁₂.

Wpływ tikagreloru na działanie innych produktów leczniczych

Produkty lecznicze metabolizowane przez CYP3A4

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

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

Substraty P-gp (w tym digoksyna, cyklosporyna)

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

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

Produkty lecznicze metabolizowane przez CYP2C9

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

Rozuwastatyna (substrat dla białka BCRP)

Tikagrelor może wpływać na zwiększenie stężenia rozuwastatyny w osoczu, co może skutkować zwiększonym ryzykiem wystąpienia miopatii, w tym rabdomiolizy. Należy ocenić stosunek korzyści wynikających z przyjmowania rozuwastatyny w celu profilaktyki poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych do ryzyka związanego ze zwiększonym stężeniem rozuwastatyny w osoczu.

Doustne środki antykoncepcyjne

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

Produkty lecznicze wywołujące bradykardię

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

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

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

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

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

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie kwasu acetylosalicylowego

Ibuprofen

Dane doświadczalne wskazują na możliwość hamowania przez ibuprofen działania jednocześnie podawanych małych dawek kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek krwi. Z uwagi jednak na ograniczenia tych danych oraz niepewność związaną z ekstrapolacją danych uzyskanych *ex vivo* do warunków klinicznych, sformułowanie jednoznacznych wniosków dotyczących regularnego stosowania ibuprofenu nie jest możliwe, a klinicznie istotne następstwa interakcji w przypadku doraźnego podawania ibuprofenu są mało prawdopodobne (patrz punkt 5.1).

Metamizol

Metamizol może zmniejszyć wpływ jednocześnie stosowanego kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek krwi. Takie leczenie skojarzone należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących małe dawki kwasu acetylosalicylowego w celu kardioprotekcji.

Środki zobojętniające

Wydalenie kwasu acetylosalicylowego zwiększa się z powodu alkalizacji moczu, co może mieć miejsce w przypadku przyjmowania niektórych środków zobojętniających kwas żołądkowy.

Wpływ kwasu acetylosalicylowego na działanie innych leków

Metotreksat

(przyjmowany w dawkach > 15 mg na tydzień):

Stosowanie skojarzonych leków, metotreksatu i kwasu acetylosalicylowego, powoduje nasilenie toksyczności hematologicznej metotreksatu na skutek zmniejszenia jego klirensu nerkowego przez kwas acetylosalicylowy. Dlatego jednoczesne stosowanie metotreksatu (w dawkach >15 mg na tydzień) i kwasu acetylosalicylowego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

(przyjmowany w dawkach <15 mg na tydzień):

Stosowanie skojarzonych leków, metotreksatu i kwasu acetylosalicylowego, może zwiększać toksyczność hematologiczną metotreksatu na skutek zmniejszenia jego klirensu nerkowego przez kwas acetylosalicylowy. W pierwszych tygodniach leczenia skojarzonego należy co tydzień kontrolować morfologię krwi. Dokładniejsze monitorowanie należy prowadzić u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, nawet łagodnymi, a także u pacjentów w podeszłym wieku.

Środki moczopędne (np. probenecyd)

Salicylany odwracają działanie probenecydu. Należy unikać takiego połączenia.

Leki przeciwzakrzepowe (np. kumaryna, heparyna, warfaryna)

Zwiększone ryzyko krwawienia spowodowane hamowaniem czynności płytek krwi, uszkodzenie błony śluzowej dwunastnicy i wypieranie doustnych leków przeciwzakrzepowych z ich połączeń z białkami osocza. Należy monitorować czas krwawienia (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwplatekcyjne (np. kłopidogrel i dipirydamol) i selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI; takie jak sertralina lub paroksetyna)

Zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Leki przeciw cukrzycowe, (np. pochodne sulfonilomocznika)

Salicylany mogą nasilić hipoglikemizujące działanie pochodnych sulfonilomocznika.

Digoksylna i lit

Kwas acetylosalicylowy zaburza wydalenie digoksyny i litu, co powoduje zwiększenie ich stężeń w osoczu. Na początku i po zakończeniu leczenia kwasem acetylosalicylowym zaleca się kontrolowanie stężenia digoksyny i litu w osoczu. Może być konieczne dostosowanie dawkowania.

Leki moczopędne i przeciwnadciśnieniowe

NLPZ mogą zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie leków moczopędnych i innych leków przeciwnadciśnieniowych. Podobnie jak w przypadku innych NLPZ, jednoczesne stosowanie z inhibitorami ACE, zwiększa ryzyko ostrej niewydolności nerek.

Leki moczopędne: Ryzyko ostrej niewydolności nerek na skutek zmniejszonej filtracji kłębuszkowej poprzez zmniejszenie syntezy prostaglandyn w nerkach. Zalecane jest nawodnienie pacjenta i monitorowanie czynności nerek na początku leczenia.

Inhibitory anhidrazy węglanowej (acetazolamid)

Może powodować ciężką kwasicę i zwiększone toksyczne działanie na ośrodkowy układ nerwowy.

Kortykosteroidy działające ogólnie

Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego i kortykosteroidów zwiększa ryzyko owrzodzenia i krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Inne NLPZ

Zwiększone ryzyko owrzodzeń i krwawienia z przewodu pokarmowego w wyniku działania synergicznego.

Cyklosporyna, takrolimus

Jednoczesne stosowanie NLPZ i cyklosporyny lub takrolimusu może zwiększać nefrotoksyczne działanie cyklosporyny i takrolimusu. Podczas jednoczesnego stosowania tych leków z kwasem acetylosalicylowym należy kontrolować czynność nerek.

Alkohol

Jednoczesne spożywanie alkoholu oraz kwasu acetylosalicylowego zwiększa ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji, aby zapobiec zajściu w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Orebriton Plus.

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Orebriton Plus u kobiet w ciąży.

Badania kliniczne wskazują, że dawki kwasu acetylosalicylowego do 100 mg na dobę przeznaczone do ograniczonego stosowania w położnictwie, wymagające dokładnego monitorowania, wydają się bezpieczne. Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania tikagreloru u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

W związku z tym, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Orebriton Plus w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Orebriton Plus u kobiet karmiących piersią.

Dostępne dane farmakodynamiczno-toksykologiczne z badań na zwierzętach wykazały, że tikagrelor i kwas acetylosalicylowy oraz ich czynne metabolity przenikają do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków lub niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać/wstrzymać podawanie produktu Orebriton Plus biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie przeprowadzono badań oceniających, czy stosowanie produktu leczniczego Orebriton Plus wpływa na płodność u ludzi.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Nie przeprowadzono badań klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Orebriton Plus, jednakże biorównoważność produktu Orebrtion Plus w stosunku do terapii skojarzonej tikagreloru z kwasem acetylosalicylowym została wykazana w klinicznym badaniu farmakokinetyczno-farmakodynamicznym (badanie kliniczne PAO-P8-766) (patrz punkt 5.1 i 5.2).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane zgłaszane dla produktu Orebriton Plus podczas badania klinicznego PAO-P8-766, były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa tikagreloru i kwasu acetylosalicylowego podawanych jako oddzielne produkty lecznicze.

W tym badaniu, 74 zdrowych uczestników otrzymywało lek Orebriton Plus, a najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: zaparcie (16.7%), ból głowy (9.5%), krwawienie z nosa (9.5%).

Tikagrelor

Profil bezpieczeństwa tikagreloru był oceniany w ramach dużego badania fazy 3 (PLATO) obejmujących ponad 18 000 pacjentów (patrz punkt 5.1).

W badaniu PLATO u pacjentów otrzymujących tikagrelor stwierdzono większą częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych niż w grupie otrzymującej kłopidogrel (7,4% wobec 5,4%). Najczęstszymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych tikagrelorem były krwawienie i duszność (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane rozpoznano w wyniku badań lub zgłoszono po wprowadzeniu tikagreloru i kwasu acetylosalicylowego do obrotu, stosowanych w monoterapii lub w terapii skojarzonej (Tabela 1).

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

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

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
<i>Łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy)</i>			Krwawienia z guza ^a		

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zaburzenia krwi, krwawienia ^b	Zwiększona skłonność do krwawień ⁿ		Małopłytkowość ⁿ , granulocytoza ⁿ , niedokrwistość aplastyczna ⁿ	Zakrzepowa plamica małopłytkowa ^c , Wydłużony czas krwawienia ⁿ , Niedokrwistość z niedoboru żelaza ⁿ
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość, w tym obrzęk naczyńoruchowy ^c	Obrzęk alergiczny ⁿ , reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs ⁿ	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperurykemia ^d	Dna moczanowa/ Dnawe zapalenie stawów			
Zaburzenia psychiczne			Dezorientacja		
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy, omdlenie, ból głowy	Krwotok wewnątrzczaszkowy ^m		
Zaburzenia oka			Krwotok do oka ^e		
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy	Krwotok do ucha		Osłabienie słuchu ⁿ , szumy uszne ⁿ ,
Zaburzenia serca					Bradyarytmia, blok AV ^c
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie tętnicze		Krwotoczne zapalenie naczyń krwionośnych ⁿ ,	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Krwawienia z układu oddechowego ^f	Zapalenie błony śluzowej nosa ⁿ	Skurcz oskrzeli ⁿ , napady astmy ⁿ	
Zaburzenia żołądka i jelit		Krwotok z przewodu pokarmowego ^g , biegunka, nudności, niestrawność, zaparcia	Krwotok zaotrzewnowy	Ciężki krwotok z przewodu pokarmowego Wymioty ⁿ	Owrzodzenie żołądka lub dwunastnicy i perforacja ⁿ
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					Niewydolność wątroby ⁿ

<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		Krwawienia podskórne lub doskóry właściwej ^h , wysypka, świąd	Pokrzywka ⁿ	Zespół Stevensa-Johnsona ⁿ , zespół Lyella ⁿ , plamica ⁿ , rumień guzowaty ⁿ , rumień wielopostaciowy ⁿ	
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>			Krwawienia do mięśni ⁱ		
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>		Krwawienie z układu moczowego ^j			Zaburzenia czynności nerek ⁿ , zatrzymanie soli i wody ⁿ
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>			Krwawienia z układu rozrodczego ^k	Obfite, przedłużające się miesiączki	
<i>Badania diagnostyczne</i>		Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi ^d			
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>		Krwotok po zabiegu, krwawienia pourazowe ^l			

^a np. krwawienie z nowotworu pęcherza moczowego, nowotworu żołądka, nowotworu okrężnicy

^b np. zwiększona skłonność do powstawania siniaków, krwiak samoistny, skaza krwotoczna

^c Zaobserwowane po wprowadzeniu do obrotu tikagreloru podawanego jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym.

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

^e np. krwawienie do spojówki, siatkówki, gałki ocznej

^f np. krwotok z nosa, krwioplucie

^g np. krwawienie z dziąseł, krwotok z odbytu, krwotok z wrzodu żołądka

^h np. siniaki, krwotok do skóry, wybroczyny krwawe (petocje)

ⁱ np. krwawienie do stawu, krwotok do mięśnia

^j np. krwimocz, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego

^k np. krwotok z pochwy, hematospermia, krwotok pomenopauzalny

^l np. stłuczenie, krwiak urazowy, krwotok urazowy

^m tj. spontaniczny, związany z zabiegiem lub urazowy krwotok śródczaszkowy

ⁿ obserwowane w przypadku kwasu acetylosalicylowego stosowanego w monoterapii

Opis wybranych działań niepożądanych

Krwawienia

Wyniki badania PLATO dotyczące krwawień

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

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

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

Definicje kategorii krwawień:

Duże krwawienie prowadzące do zgonu/zagrażające życiu: krwawienie jawne klinicznie, ze zmniejszonym o >50 g/L stężenia hemoglobiny lub z przetoczeniem ≥ 4 jednostek masy erytrocytarnej; lub prowadzące do zgonu; lub śródczaszkowe; lub do worka osierdziowego z tamponadą serca; lub ze wstrząsem hipowolemicznym lub ciężkim niedociśnieniem wymagającym podania leków wazopresyjnych lub wykonania zabiegu chirurgicznego.

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

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

Duże krwawienie zdefiniowane wg TIMI: jawne klinicznie, ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o >50 g/L lub z krwotokiem wewnątrzczaszkowym.

Małe krwawienie zdefiniowane wg TIMI: jawne klinicznie, ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o 30 – 50 g/L.

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

Tikagrelor i klopidogrel nie różniły się pod względem częstości występowania poważnych prowadzących do zgonu/zagrażających życiu krwawień wg PLATO, poważnych krwawień ogółem wg PLATO, poważnych krwawień wg TIMI czy małych krwawień wg TIMI (tabela 2). Jednak więcej poważnych i małych krwawień ogółem według kryteriów badania PLATO występowało w grupie tikagreloru w porównaniu z klopidogrelem. U jedynie niewielkiej liczby pacjentów uczestniczących w badaniu PLATO wystąpiły krwawienia prowadzące do zgonu: 20 (0,2%) w grupie otrzymującej tikagrelor i 23 (0,3%) w grupie otrzymującej klopidogrel (patrz punkt 4.4).

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

Krwawienie związane z CABG:

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

Krwawienia niezwiązane z CABG i krwawienia niezwiązane z zabiegami:

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

Krwawienia śródczaszkowe:

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

Duszność

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

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

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

Badania diagnostyczne

Zwiększenie stężenia kwasu moczowego: w badaniu PLATO zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy powyżej górnej granicy normy wystąpiło u 22% pacjentów otrzymujących tikagrelor w porównaniu do 13% pacjentów stosujących kłopidogrel. W badaniu PLATO częstość występowania dnawego zapalenia stawów wynosiła 0,2% w grupie tikagreloru wobec 0,1% w grupie kłopidogrelu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Tikagrelor

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

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

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

Kwas acetylosalicylowy

Mimo znacznych różnic międzypersonalnych można uznać, że dawka toksyczna dla dorosłych wynosi około 200 mg/kg mc., a dla dzieci 100 mg/kg mc. Śmiertelną dawką kwasu acetylosalicylowego jest 25-30 gramów. Stężenie salicylanów w osoczu powyżej 300 mg/L wskazuje na zatrucie. Stężenie w osoczu powyżej 500 mg/L u osób dorosłych i 300 mg/L u dzieci powoduje zazwyczaj ciężkie zatrucie. Przedawkowanie może być szkodliwe dla osób w podeszłym wieku i szczególnie dla małych dzieci (przedawkowanie produktu leczniczego stosowanego w dawkach leczniczych lub częste przypadkowe zatrucia mogą być śmiertelne).

Objawy umiarkowanego zatrucia

Szumy uszne, zaburzenia słuchu, ból głowy, zawroty głowy, splątanie i objawy żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty i ból brzucha).

Objawy ciężkiego zatrucia

Objawy są związane z poważnymi zaburzeniami równowagi kwasowo-zasadowej. Najpierw występuje hiperwentylacja, która powoduje zasadowicę oddechową. Kwasica oddechowa wywołana jest zahamowaniem ośrodka oddechowego. Ponadto kwasica metaboliczna spowodowana jest obecnością salicylanów.

Ponieważ u młodszych dzieci objawy nie są często widoczne aż do późnej fazy zatrucia, zwykle stwierdza się u nich kwasicę.

Ponadto mogą wystąpić następujące objawy: hipertermia, nadmierne pocenie się, prowadzące do odwodnienia: uczucie niepokoju, drgawki, omamy oraz hipoglikemia

Zahamowanie czynności układu nerwowego może prowadzić do śpiączki, zapaści sercowo-naczyniowej lub zatrzymania akcji oddechowej.

Leczenie przedawkowania

Jeśli przyjęta została dawka toksyczna, konieczna jest hospitalizacja. W przypadku umiarkowanego zatrucia należy spróbować wywołać wymioty u pacjenta.

Jeśli to nie pomoże, można spróbować płukania żołądka w ciągu pierwszej godziny od przyjęcia znacznych ilości produktu leczniczego. Następnie, podać węgiel aktywny (adsorbent) i siarczan sodu (środek przeczyszczający).

Węgiel aktywny może być podawany w pojedynczej dawce (50 g dla osoby dorosłej, 1 g/kg masy ciała dla dziecka w wieku do 12 lat).

Alkalizacja moczu (z zastosowaniem 250 mmol NaHCO₃, przez 3 godziny), w trakcie której należy monitorować pH moczu. W przypadku ciężkiego zatrucia należy zastosować hemodializę. Inne objawy zatrucia należy leczyć objawowo.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakrzepowe, leki hamujące agregację płytek z wyłączeniem heparyny, kod ATC: B01AC30

Produkt leczniczy Orebriton Plus zawiera dwie substancje przeciwzakrzepowe zapobiegające zdarzeniom zakrzepowym w przebiegu miażdżycy.

Mechanizm działania

Tikagrelor

Tikagrelor należy do chemicznej grupy cyklopentylotriazolopirymidyn (CPTP), który jest doustnym, bezpośrednio działającym, selektywnym i wiążącym się odwracalnie antagonistą receptora P2Y₁₂, który zapobiega ADP-zależnej aktywacji i agregacji płytek związanej z receptorem P2Y₁₂. Tikagrelor nie zapobiega wiązaniu ADP, ale po przyłączeniu się do receptora P2Y₁₂ zapobiega stymulowanemu przez ADP przekazywaniu sygnału. Ponieważ płytki krwi uczestniczą w inicjowaniu i (lub) progresji zakrzepowych powikłań miażdżycy, wykazano, że hamowanie czynności płytek krwi zmniejsza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zgon, zawał mięśnia sercowego czy udar mózgu.

Tikagrelor zwiększa także lokalne stężenia endogennej adenozyliny na skutek hamowania równowagowego transportera nukleozydów-1 (ENT-1, ang. *equilibrative nucleoside transporter 1*). Wykazano, że tikagrelor nasila następujące, zależne od adenozyliny, działania u zdrowych ochotników oraz pacjentów z OZW: rozszerzenie naczyń krwionośnych (mierzone jako wzrost przepływu wieńcowego u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z OZW; ból głowy), hamowanie czynności płytek krwi (w pełnej krwi ludzkiej w warunkach *in vitro*) oraz duszność. Jednak związek pomiędzy obserwowanym zwiększeniem ilości adenozyliny a skutkami klinicznymi (np. zachorowalność-śmiertelność) nie został wyraźnie określony.

Kwas acetylosalicylowy

Kwas acetylosalicylowy hamuje aktywację płytek: hamuje płytkową cyklooksygenazę poprzez acetylację, co powoduje zatrzymanie syntezy tromboksanu A₂, fizjologicznego czynnika aktywującego płytki krwi i odgrywającego rolę w powikłaniach zmian miażdżycowych.

Hamowanie syntezy TXA₂ jest nieodwracalne, ponieważ płytki krwi, które są komórkami bezjądrzastymi, nie są zdolne (z powodu braku zdolności do syntezy białka) do zsyntetyzowania nowej cyklooksygenazy w miejsce tej, która została zacetylowana przez kwas acetylosalicylowy.

Dawki wielokrotne od 20 do 325 mg powodują zahamowanie aktywności enzymatycznej w 30 – 95 %. Ze względu na nieodwracalny charakter wiązania, działanie to utrzymuje się przez czas życia płytek krwi (7 - 10 dni). Działanie hamujące nie wyczerpuje się podczas długotrwałego leczenia, a aktywność enzymatyczna płytek krwi powraca stopniowo wraz z odnowieniem płytek w ciągu 24 - 48 godzin po przerwaniu leczenia.

Kwas acetylosalicylowy wydłuża czas krwawienia średnio o około 50 do 100 %, ale obserwuje się indywidualną zmienność.

Działanie farmakodynamiczne

Początek działania

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

Koniec działania

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

Dane dotyczące zmiany terapii

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

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w badaniach klinicznych

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Orebriton Plus, jednakże biorównoważność produktu Orebriton Plus w stosunku do terapii skojarzonej tikagrelorem i kwasem acetylosalicylowym została wykazana (badanie kliniczne PAO-P8-766) (Właściwości farmakokinetyczne patrz punkt 5.2). Działanie farmakodynamiczne produktu leczniczego Orebriton Plus wykazano na podstawie markera zastępczego, a mianowicie inhibicji syntezy tromboksanu B₂ (TxB₂), który jest powszechnie uznawany za marker zastępczy agregacji płytek krwi, a także skuteczności we wtórnej profilaktyce incydentów sercowo-naczyniowych.

Równoważność farmakodynamiczna produktu leczniczego Orebriton Plus, a terapia skojarzona tikagrelorem i tabletkami kwasu acetylosalicylowego (badanie kliniczne PAO-P8_766).

Pierwszorzędownym celem farmakodynamicznym (PD, z ang. primary pharmacodynamic) tego badania było wykazanie równoważności między wielokrotnym podawaniem doustnej dawki produktu leczniczego Orebriton Plus, a pojedynczą tabletką kwasu acetylosalicylowego podawaną razem z tikagrelorem, opierając się o poziom markera zastępczego tromboksanu B₂ (TxB₂). W tym badaniu, 42 zdrowych uczestników było leczonych produktem badanym (1x produkt Orebriton Plus podawany dwa razy dziennie (w odstępie minimum 12 godzin) przez 8 kolejnych dni (łącznie 16 podań). 42 zdrowych uczestników (w tym 10 otyłych) leczono produktem referencyjnym 1 (1x 90 mg Tikagrelor (Brilique®)) w postaci tabletki powlekanej) podawanej dwa razy na dobę przez 8 kolejnych dni, rano i wieczorem (w odstępie około 12 godzin), łącznie 16 podań oraz produktem referencyjnym 2 (1x 100 mg kwas acetylosalicylowy (Aspirin®) w postaci tabletki) podawanej raz na dobę rano przez 8 kolejnych dni, łącznie 8 podań. W przypadku porannego podawania leków, produkt referencyjny 1 i produkt referencyjny 2 podawano jednocześnie.

Poniższe parametry farmakodynamiczne zostały zmierzone przez 8 kolejnych dni, aby wykazać równoważność terapeutyczną:

- Stężenie TxB₂ po 24 godzinach (C₂₄) (tabela 3)
- TxB₂ pole powierzchni pod krzywą stężenia w funkcji czasu od 0 do 24 godzin (AUC₀₋₂₄) (Tabela 3)
- Odpowiedź uczestników na leczenie (Produkt badany lub referencyjny) (Tabela 4)

Tabela 3. Porównanie wyników statystycznych dla TxB₂ po 8 kolejnych dniach podawania (PAO P8-766)

Parametr	Średnie geometryczne LS ^a		95% Przedziały ufności (%)		
	Terapia-3 (Produkt badany) N=41	Terapia-4 (Produkt referencyjny) N=41	Współczynnik (%)	Dolny	Górny
C ₂₄	1,88	3,30	57,10	50,99	63,94
AUC ₀₋₂₄	26,20	34,48	75,99	69,98	82,52

^a jednostki to ng/mL dla C₂₄ oraz ng·h/mL dla AUC₀₋₂₄

Oszacowanie granicy równoważności oparto na docelowym zakresie terapeutycznych stężeń zastępczego markera TxB₂ (1 ng/mL – 10 ng/mL), który to zakres odpowiada hamowaniu TxB₂ > 97% . Po 8 kolejnych dniach podawania, górna granica 95% przedziału ufności (ang. *confidence interval*, CI) obliczona na podstawie wykładniczej funkcji parametrów C₂₄ przekształconych za pomocą funkcji logarytmicznej w grupie badanej i referencyjnej mieściła się w docelowym zakresie stężeń (< 10 ng/mL), wynosząc odpowiednio 2,04 ng/mL i 3,58 ng/mL.

Po 8 kolejnych dniach podawania, stosunek grupa badana/grupa referencyjna (przy 95% CI) wyniosły odpowiednio 57,10% (50,99-63,94%) dla C₂₄ i 75,99% (69-98-82,52%) dla AUC₀₋₂₄ mieściły się w granicach zakresu równoważności (patrz Tabela 3). Na podstawie porównywalnych wyników stężeń markera zastępczego TxB₂, produkt badany uznaje się za terapeutycznie równoważny w stosunku do produktu referencyjnego podawanego na czczo zdrowym osobom dorosłym oraz osobom z otyłością.

Odpowiedź uczestników na leczenie (grupa badana i referencyjna) była także oceniana i sklasyfikowana. Uczestnicy zostali sklasyfikowani jako osoby reagujące na leczenie (inhibicja traktowana jako skuteczna terapia I₂₄ > 97%, osoby reagujące na leczenie, przy niepełnej inhibicji: I₂₄ ≥95% i ≤97%) lub osoby nie reagujące na leczenie (inhibicja traktowana jako niepowodzenie leczenia: I₂₄ <95%) (Tabela 4).

Tabela 4 przedstawia podsumowanie odpowiedzi pacjentów na leczenie na ASA po 8-dniowym podawaniu doustnym złożonego produktu leczniczego (produkt badany, podawany 2 razy na dobę) oraz terapii skojarzonej lekiem Brilique® (dwa razy na dobę) i lekiem Aspirin® (100 mg raz na dobę) w oparciu o klasyfikacje hamowania markera zastępczego TxB₂.

Tabela 4. Podsumowanie odpowiedzi uczestników na leczenie w 8 dniu po podaniu wielokrotnej dawki – populacja farmakodynamiczna (PAO P8-766)

	Terapia			
	Terapia-3 (grupa badana) (N=40)		Terapia-4 (grupa referencyjna) (N=42)	
Odpowiedź	n	(%)	n	(%)
Oosby reagujące na leczenie (I ₂₄ > 97%)	39	97,50	41*	100,00
Oosby reagujące na leczenie przy niepełnej inhibicji (I ₂₄ ≥ 95% and ≤ 97%)	0	0,00	0	0,00
Osoby niereagujące na leczenie (I ₂₄ < 95%)	1	2,50	0	0,00

Po 8 dniach trwania terapii wszyscy pacjenci (100%) zareagowali na leczenie produktem referencyjnym (I₂₄ > 97%), a 39 z 40 pacjentów zareagowało na leczenie produktem badanym (I₂₄ > 97%), co sugeruje że osiągnięto równoważny stopień inhibicji między produktem badanym, a referencyjnym (patrz tabela 4).

Wykazano, że produkt leczniczy Orebiton Plus zapewnia podobny efekt terapeutyczny w zakresie zapobiegania zdarzeniom zakrzepowym w przebiegu miażdżycy (poprzez marker zastępczy TxB₂) w porównaniu ze standardowym leczeniem tj. terapią skojarzoną tikagrelor i ASA podawanymi osobno, pomimo różnicy w schemacie dawkowaniu leku ASA (dwa razy na dobę wobec i raz na dobę).

Tikagrelor

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

- z badania PLATO [*PLATElet Inhibition and Patient Outcomes*], w którym tikagrelor porównywano z kłopidogrelem, przy czym oba te produkty podawano w skojarzeniu z ASA (kwas acetylosalicylowy) i z innymi standardowymi sposobami leczenia;

Badanie PLATO (ostre zespoły wieńcowe)

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

Skuteczność kliniczna

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

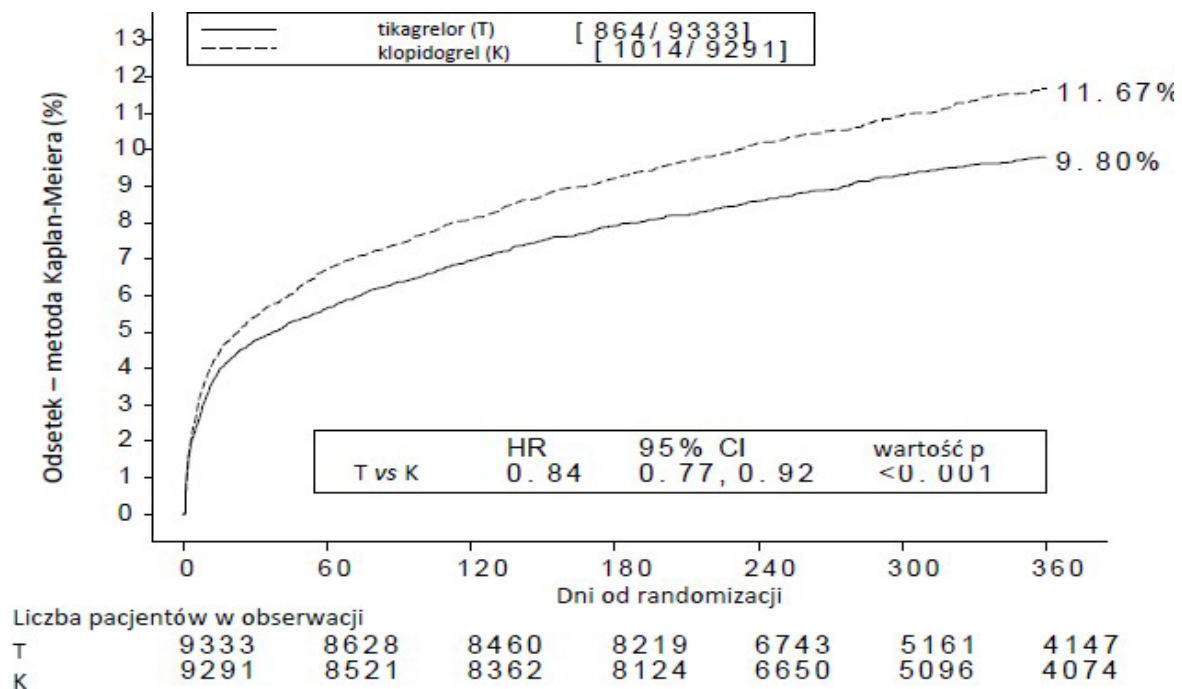
Taki wynik uzyskano wcześniej (bezwzględna redukcja ryzyka [ARR] 0,6% i względna redukcja ryzyka [RRR] 12% w 30. dniu), a skuteczność leczenia utrzymywała się nadal przez cały okres 12 miesięcy, osiągając ARR 1,9% w ciągu roku i RRR 16%. Te wyniki wskazują, że odpowiedni czas leczenia pacjentów tikagrelolem 90 mg dwa razy na dobę wynosi 12 miesięcy (patrz punkt 4.2). Leczenie 54 pacjentów z OZW tikagrelolem zamiast kłopidogrelem zapobiega 1 incydentowi zakrzepowemu w przebiegu miażdżycy; leczenie 91 pacjentów zapobiega 1 zgonowi z przyczyn sercowo-naczyniowych (patrz wykres 1 i tabela 5).

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

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

Wykres 1 pokazuje szacunkowe ryzyko pierwszego wystąpienia któregośkolwiek zdarzenia ze złożonego punktu końcowego do oceny skuteczności.

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



Tikagrelor zmniejszył częstość występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego w porównaniu z klopidogrelem, w obu grupach pacjentów UA/NSTEMI i STEMI (tabela 5). Z tego względu tikagrelor w dawce 90 mg dwa razy na dobę łącznie z ASA w małej dawce można stosować u pacjentów z OZW (niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka [ang. *non ST elevation Myocardial Infarction*, NSTEMI] lub zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST [ang. *ST elevation Myocardial Infarction*, STEMI]), w tym u pacjentów leczonych farmakologicznie oraz u pacjentów poddawanych zabiegowi przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. *percutaneous coronary intervention*, PCI) lub pomostowania aortalno-wieńcowego (ang. *coronary artery by-pass grafting*, CABG).

Tabela 5 - Analiza pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych ocenyskuteczności (PLATO)

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

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

b Z wyłączeniem niemego MI.

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

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

Subanaliza genetyczna w badaniu PLATO

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

Wyższosc tikagreloru nad kłopidogrelem w zmniejszaniu liczby ciężkich incydentów sercowo-naczyniowych nie była znamienne zależna od genotypu CYP2C19 lub ABCB1. Podobnie jak w całym badaniu PLATO, całkowita liczba dużych krwawień wg definicji PLATO nie różniła się w grupie tikagreloru i kłopidogrelu, niezależnie od genotypu CYP2C19 lub ABCB1. Krwawienia duże zgodnie z definicją PLATO, niezwiązane z CABG występowały częściej w grupie tikagrelolu w porównaniu z kłopidogrelem u pacjentów z co najmniej jednym lub więcej allelem utraty funkcji CYP2C19, ale podobnie do grupy kłopidogrelu u pacjentów bez allelu utraty funkcji.

Łączna ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania

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

Bezpieczeństwo kliniczne

Podgrupa z badaniem Holtera

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

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

Kwas acetylosalicylowy

Dane doświadczone wskazują, że ibuprofen może hamować wpływ jednocześnie stosowanego kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach na agregację płytek krwi. W jednym z badań podanie ibuprofenu w pojedynczej dawce 400 mg w ciągu 8 godzin przed lub w ciągu 30 minut po podaniu kwasu acetylosalicylowego w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (81 mg) spowodowało osłabienie wpływu kwasu acetylosalicylowego na powstawanie tromboksanu lub agregację płytek. Jednak ze względu na ograniczenia tych danych oraz niepewność związaną z ekstrapolacją danych uzyskanych *ex vivo* na warunki kliniczne, sformułowanie jednoznacznych wniosków dotyczących regularnego stosowania ibuprofenu nie jest możliwe, a kliniczne następstwa interakcji z doraźnie stosowanym ibuprofenem są mało prawdopodobne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Badanie krzyżowe (ang. cross-over study) z pojedynczą i wielokrotną dawką oceniło farmakokinetykę i farmakodynamikę produktu leczniczego Orebriton Plus, przyjmowanego dwa razy na dobę w stosunku do przyjmowanych osobno tabletek zawierających tikagrelor w dawce 90 mg dwa razy na dobę oraz 100 mg kwasu acetylosalicylowego stosowanego raz na dobę przez zdrowych uczestników oraz uczestników otyłych (patrz punkt 5.1).

Badanie wykazało, że farmakokinetyka pojedynczej dawki tikagreloru, składowej produktu leczniczego Orebriton Plus 90 mg+ 50 mg w postaci kapsułek twardych jest biorównoważna w stosunku do tikagreloru podawanego jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym podawanych jako oddzielne produkty lecznicze.

Poniższe informacje dotyczą właściwości farmakokinetycznych poszczególnych substancji czynnych zawartych w produkcie leczniczego Orebriton Plus. Równoważność PD między lekiem Orebriton Plus, a pojedynczą tabletką kwasu acetylosalicylowego podawaną jednocześnie z tikagrelorem.

Poniższe informacje na temat właściwości farmakokinetycznych dotyczą poszczególnych substancji czynnych będących składowymi produktu leczniczego Orebriton Plus.

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

Wchłanianie

Tikagrelor

Wchłanianie tikagreloru jest szybkie, mediana czasu t_{max} wynosi około 1,5 godziny. Tworzenie się głównego krążącego metabolitu AR-C124910XX (również czynnego) z tikagreloru jest szybkie, mediana t_{max} wynosi około 2,5 godziny. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 90 mg tikagreloru na czczo zdrowym ochotnikom C_{max} wynosi 529 ng/mL, a AUC 3451 ng*h/mL. Dla metabolitu powiązanego z substancją wyjściową współczynniki wynoszą 0,28 dla C_{max} i 0,42 dla AUC. Farmakokinetyka tikagreloru i AR-C124910XX u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie była zasadniczo podobna do obserwowanej w populacji pacjentów z OZW.

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

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

Kwas acetylosalicylowy

Kwas acetylosalicylowy podany doustnie jest szybko i całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego. Jednak znaczna część dawki jest już hydrolizowana do kwasu salicylowego w ścianie jelita podczas wchłaniania.

Dystrybucja

Tikagrelor

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

Kwas acetylosalicylowy

Kwas acetylosalicylowy i jego główny metabolit, kwas salicylowy, są w dużym stopniu wiązane z białkami osocza, głównie albuminą, i szybko dystrybuowane do wszystkich części organizmu. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągnięte po 0,3 -2 godzinach (całkowita ilość salicylanów). Objętość dystrybucji kwasu acetylosalicylowego wynosi około 0,16 L/kg masy ciała.

Metabolizm

Tikagrelor

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

Główny metabolit tikagreloru, AR-C124910XX, jest także czynny, co określono w badaniach *in vitro*, w których wiąże się on z receptorem płytkowym P2Y₁₂ dla ADP. Ogólnoustrojowe narażenie na czynny metabolit stanowi około 30 – 40% narażenia na tikagrelor.

Kwas acetylosalicylowy

Kwas acetylosalicylowy jest szybko metabolizowany do kwasu salicylowego z okresem półtrwania 15 - 30 minut. Kwas salicylowy jest następnie przekształcany, głównie w procesie sprzęgania z glicyną i kwasem glukuronowym. Kinetyka eliminacji kwasu salicylowego jest zależna od dawki, gdyż metabolizm jest ograniczony zdolnością katalityczną enzymów wątrobowych. Dlatego okres półtrwania w fazie eliminacji różni się i wynosi 2 do 3 godzin po podaniu małych dawek (75 mg – 160 mg).

Eliminacja

Tikagrelor

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

Kwas acetylosalicylowy

Kwas salicylowy i jego metabolity są wydalane głównie przez nerki.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących dzieci z OZW lub z historią zawału mięśnia sercowego przyjmujących produkt leczniczy Orebriton Plus lub tikagrelor.

Płeć

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

Zaburzenia czynności nerek

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

C_{max} i AUC tikagreloru było odpowiednio 12% i 23% większe u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu do odpowiadających im zdrowych osobników, jednak działanie tikagreloru hamujące agregację płytek było podobne w obu grupach. Nie ma konieczności korygowania dawek u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby.

Nie prowadzono badań dotyczących stosowania tikagreloru u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby i nie są dostępne informacje na temat jego farmakokinetyki u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z wyjściowym umiarkowanym lub ciężkim zwiększeniem wyników jednej lub dwóch prób wątrobowych stężenie tikagreloru w osoczu było średnio podobne lub nieco większe do mierzonego u pacjentów bez wyjściowego zwiększenia tych parametrów. Nie jest konieczna korekta dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Pochodzenie etniczne

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Tikagrelor

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

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

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

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

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

Kwas acetylosalicylowy

Niekliniczny profil bezpieczeństwa kwasu acetylosalicylowego jest dobrze udokumentowany. W doświadczeniach na zwierzętach nie wykazano innych szkodliwych działań salicylanów na narządy niż uszkodzenie nerek. W badaniach na szczurach obserwowano fetotoksyczne i teratogenne działanie kwasu acetylosalicylowego w dawkach toksycznych dla matek. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane, gdyż dawki stosowane w badaniach nieklinicznych są znacznie większe (co najmniej 7-krotnie) niż maksymalne zalecane dawki w wybranych wskazaniach sercowo-naczyniowych. Przeprowadzono rozległe badania mutagennego i rakotwórczego działania kwasu acetylosalicylowego. Wyniki badań na myszach i szczurach nie wskazują na działanie genotoksyczne lub rakotwórcze.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń kapsułki

Mannitol (E421)
Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Skrobia kukurydziana
Skrobia żelowana kukurydziana
Talk (E553b)
Sodu stearylofumarat

Oślonka kapsułki

Tytanu dwutlenek (E171)
Woda oczyszczona
Żelatyna

Tusz czarny

Szelak (E904)
Żelaza tlenek czarny (E172)
Potasu wodorotlenek (E525)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry z folii Aluminium-OPA/Aluminium/PVC:
21 miesięcy

Butelki HDPE
21 miesięcy

Okres ważności po pierwszym otwarciu

Ten produkt leczniczy należy zużyć w ciągu 6 miesięcy od pierwszego otwarcia butelki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistry z folii Aluminium-OPA/Aluminium/PVC:
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Butelki HDPE
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełko tekturowe zawierające 56, 60 lub opakowanie zbiorcze zawierające 200 (4 opakowania po 50) kapsułek, twardych w blisterach z folii Aluminium-OPA/Aluminium/PVC.

Pudełko tekturowe zawierające 28 × 1 kapsułka, twarda, 56 × 1 kapsułka, twarda lub opakowanie zbiorcze 168 × 1 kapsułka, twarda (3 opakowania 56 × 1) w jednodawkowych perforowanych blisterach z folii Aluminium-OPA/Aluminium/PVC.

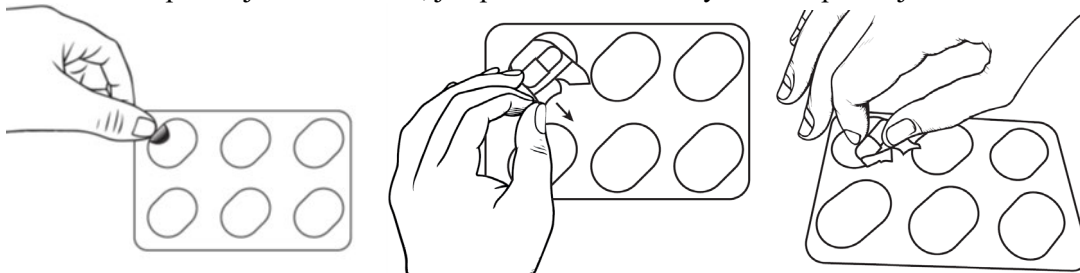
Pudełko tekturowe zawierające butelkę HDPE z pochłaniaczami wilgoci zawierającymi żel krzemionkowy i zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci z tworzywa PP, zawierające 180 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

Kapsułkę należy ostrożnie wyjąć z kieszonki blistra, po rozerwaniu folii aluminiowej w pobliżu krawędzi kieszonki na spodniej stronie blistra, jak przedstawiono na rysunkach poniżej:



7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO