

**Ocena biorównoważności
leku odtwórczego
firmy Polpharma
zawierającego
tikagrelor z lekiem
referencyjnym Brilique
firmy Astra Zeneca**

Ocena biorównoważności leku odtwórczego firmy Polpharma zawierającego tikagrelor z lekiem referencyjnym Brilique firmy Astra Zeneca

Tikagrelor to doustny lek przeciwplatek, będący bezpośrednim i odwracalnym antagonistą receptora P2Y₁₂ dla ADP. W dawce 90 mg dwa razy dziennie jest zalecany w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych (zawał serca bez uniesienia ST, z uniesieniem ST, niestabilna dławica wieńcowa) celem zapobiegania zdarzeniom miażdżycowo-zakrzepowym^[1]. W dawce 60 mg dwa razy dziennie stosowany jest u pacjentów z wysokim ryzykiem incydentu sercowo-naczyniowego po upływie 1 roku od zawału serca^[1].

prof. dr hab. med. Marlena Broncel
Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Tikagrelor wykazuje liniową farmakokinetykę, a ekspozycja na lek i jego czynny metabolit (AR-C124910XX) jest zależna od dawki w przedziale do 1260 mg^[2,3].

Wchłanianie leku jest szybkie, mediana czasu t_{max} wynosi około 1,5 godziny. Po podaniu doustnym tikagreloru w dawce 90 mg na czczo C_{max} wynosi 529 ng/ml i AUC 3451 ng*h/ml^[2,3]. Średnią bezwzględną biodostępność tikagreloru oszacowano na 36%^[2,3]. Spożycie wysokotłuszczowego posiłku skutkuje zwiększeniem AUC tikagreloru o 21% i zmniejszeniem C_{max} czynnego metabolitu o 22%^[2,3]. 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). Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 87,5 l^[2,3]. Tikagrelor i czynny metabolit w znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza ludzkiego (>99,0%)^[2,3]. 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^[2,3]. Podstawowa droga

eliminacji tikagreloru to metabolizm wątrobowy. Średni okres półtrwania wynosi około 7 godzin dla tikagreloru i 8,5 godziny dla czynnego metabolitu^[2,3].

W celu określenia biorównoważności tikagreloru (tabletki powlekane 90 mg – firmy Polpharma) z odpowiednim lekiem innowacyjnym, referencyjnym (Brilique – tabletki powlekane 90 mg – firmy Astra Zeneca) wykonano badania farmakokinetyczne, które przeprowadzono w sposób typowy, zgodnie z zasadami GMP, metodą krzyżowej, randomizowanej próby, w 2 fazach, z 7-dniowym okresem przerwy^[4]. W badaniu wzięło udział 26 zdrowych ochotników, ostatecznie ukończyły 24 osoby. Uczestnikom badania podawano doustnie jednorazowo 1 tabletkę 90 mg tikagreloru produktu testowanego lub referencyjnego na czczo. Czas trwania każdej z dwóch faz badania wynosił 36 h. W tym czasie wykonano 18 pomiarów stężeń tikagreloru w surowicy.

Na rycinie 1 przedstawiono średnie wyniki pomiarów stężenia w surowicy preparatu badanego i referencyjnego w czasie (skala liniowa). Linie i pola powierzchni (AUC) zależności stężenia od czasu dla dwóch badanych preparatów pokrywały się z niewielkimi, nieistotnymi statystycznie odchyleniami.

TABELA 1: Podsumowanie badania biorównoważności leku testowanego (tikagrelor 90 mg – Polpharma) i leku referencyjnego (Brilique – 90 mg Astra-Zeneca)

Parametr	Zmienność wewnątrz-osobnicza (%)	Zmienność między-osobnicza (%)	Średnia geometryczna po transformacji logarytmicznej		T/R Iloraz (%)	(90% przedział ufności)
			Lek testowany (T)	Lek referencyjny (R)		
AUC _{0-t} h _{xh} /mL	9.11	34.70	2947.34 ± 1072.05	2882.10 ± 1087.32	103.10	98.56-107.85
AUC _{0-inf} h _g xh/mL	9.05	35.08	3040.01 ± 1127.74	2982.00 ± 1153.43	102.80	98.30-107.50
C _{max} ng/mL	19	25.69	547.56 ± 160.51	528.20 ± 158.71	104.05	94.77-114.23

W tabeli 1 umieszczono porównanie parametrów biodostępności badanych preparatów. Nie wykazano statystycznie znamiennych różnic w żadnym z ocenianych parametrów.

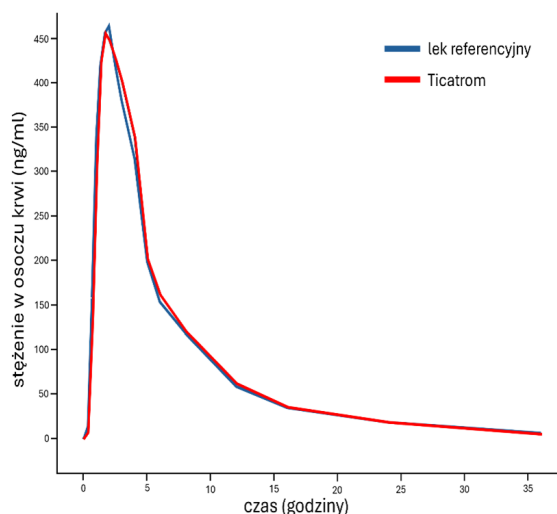
Zamiana leku oryginalnego na generyczny musi się odbywać na podstawie gruntownej analizy właściwości farmakokinetyczno-farmakodynamicznych.

W oparciu o przedstawione wyniki należy stwierdzić, że tikagrelor w dawce 90 mg firmy Polpharma jest lekiem biorównoważnym z preparatem oryginalnym Brilique i może być stosowany zamiennie.

Piśmiennictwo

1. Rosa GM, Bianco D, Valbusa A et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ticagrelor in the treatment of cardiac ischemia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016;12:1491-1502.
2. Dobesh PP, Oestreich JH: Ticagrelor: pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical efficacy, and safety. *Pharmacotherapy*. 2014;34:1077-90.
3. Kabil MF, Dena ASA, El-Sherbiny IM. Ticagrelor. *Profiles Drug Subst Excip Realt Methodol* 2022;47:91-111.
4. Jakoniuk D. Biorównoważność w ocenie skuteczności terapeutycznej leków generycznych. *Farm Pol* 2009; 65:834-838.
5. Teng R, Carlson G, Hisa J An open-label, randomized bio-availability study with alternative methods of administration of crushed ticagrelor tablets in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2015; 53:182-9.
6. Spagnolo M, Angiolillo DJ, Capodanno D. Evaluating the pharmacokinetic and pharmacodynamic impact of different modes of ticagrelor administration. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2023; 19:796-784.
7. Teng R, Hammarberg M, Carlson GF et al. Pharmacokinetic Profiles of Ticagrelor Orodispersible Tablets in Healthy Western and Japanese Subjects. *Clin Drug Investig*. 2017;37:1035-1045.

RYCINA 1: Wykres średnich stężeń w osoczu badanego i referencyjnego preparatu tikagreloru 90 mg w czasie (skala liniowa)



FARMACJA PRAKTYCZNA®

Redaktor Merytoryczna: Barbara Misiewicz-Jagielak

Redaguje Zespół: Martyna Bieniek, Marta Gawrylik,

Justyna Grudniak, Magdalena Kochańska,

Michał Kwaśny, Marcin Lewandowski, Dorota Mołodecka,

Joanna Ordańska-Kucińska, Dominika Petelicka-Puwalska,

Anna Robak-Reczek, Jakub Sikorski.

Na zlecenie: ZF POLPHARMA S.A.

Kontakt: ZF POLPHARMA S.A., ul. Bobrowiecka 6, 00-728 Warszawa

Wydawca: Valkea Media S.A., ul. Jerzego Ficowskiego 15, 01-747 Warszawa

Redaktor naczelny: Łukasz Kuźmiński

Dyrektor projektu: Tomasz Opiela

Projekt graficzny: Wojciech Jastrzębski

Ticatrom

Tikagrelor

**PIERWSZY
POLSKI
TIKAGRELOR**

**KREW
W TĘTNICACH*
NIE
ZASTYGA**

TIC/2025/1503



Informacja o produkcie dostępna
po zeskanowaniu kodu lub
u Przedstawiciela Polpharma.



*Produkt leczniczy Ticatrom, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, jest wskazany w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych pacjentów: z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) lub z zawałem mięśnia sercowego (zawał serca) w wywiadzie i wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych (ChPL Ticatrom).