

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Igzelym Duo
90 mg/50 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 90 mg tikagreloru a 50 mg kyseliny acetylsalicylovej.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula).

Biela nepriehľadná tvrdá želatínová kapsula veľkosti „00“ (23,1 – 23,9 mm) potlačená čiernym atramentom „90 – 50 mg“ na tele kapsuly.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Igzelym Duo je indikovaný na prevenciu aterotrombotických príhod u dospelých pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (AKS).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liečba sa má začať jednorazovou nasycovacou dávkou tikagreloru/kyseliny acetylsalicylovej 180 mg/100 mg (dve kapsuly Igzelymu Duo), a potom pokračovať jednou kapsulou Igzelymu Duo dvakrát denne. U pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (AKS) sa odporúča liečba Igzelymom Duo dvakrát denne počas 12 mesiacov, pokiaľ nie je klinicky indikované ukončenie liečby (pozri časť 5.1).

U pacientov s AKS, ktorí podstúpili perkutánnu koronárnu intervenciu (*percutaneous coronary intervention*, PCI) a majú zvýšené riziko krvácania, možno zvážiť ukončenie liečby Igzelymom Duo po 3 mesiacoch. V takom prípade má pokračovať liečba tikagrelorom ako jedinou antiagregačnou liečbou počas 9 mesiacov (pozri časť 4.4).

Vynechaná dávka

Je potrebné vyhnúť sa prerušeniam liečby. Pacient, ktorý vynechá dávku Igzelymu Duo, má užiť iba jednu kapsulu (svoju ďalšiu dávku) v obvyklom čase užitia ďalšej dávky.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). Všeobecne platí, že Igzelym Duo sa má u starších pacientov používať opatrne, pretože sú náchylnejší na nežiaduce reakcie. Pri absencii závažnej poruchy funkcie obličiek alebo pečene sa odporúča zvyčajné dávkovanie pre dospelých (pozri časti 4.3 a 4.4). Liečba sa má v pravidelných intervaloch prehodnocovať.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Igzelym Duo sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene, a preto je jeho použitie u týchto pacientov kontraindikované (pozri časť 4.3). K dispozícii sú len obmedzené údaje u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Úprava dávky sa neodporúča, ale Igzelym Duo sa má používať s opatnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2). U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Igzelymu Duo u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Igzelym Duo sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Pre pacientov, ktorí nie sú schopní prehltnúť celé kapsuly, sa kapsuly môžu otvoriť a obsah kapsuly sa môže rozdrviť a zmiešať v pol pohári vody tesne pred užitím a podať perorálne. Pohár sa má vypláchnuť naplnením pohára vodou do polovice a obsah sa má vypiť.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na ktorékoľvek liečivo, salicylové zlúčeniny alebo inhibítory prostaglandín syntetázy (napr. u niektorých pacientov s astmou, ktorí môžu utrpieť záchvat alebo omdlieť) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. (pozri časť 4.8)
- Aktívne patologické krvácanie.
- Aktívny alebo anamnéza opakujúceho sa peptického vredu a/alebo žalúdočného/črevného krvácania alebo iné druhy krvácania, ako je cerebrovaskulárne krvácanie (pozri časť 4.8).
- Hemoragická diatéza; poruchy koagulácie, ako je hemofília a trombocytopenia.
- Závažná porucha funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2).
- Závažná porucha funkcie obličiek (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2).
- Dna.
- Súbežné podávanie Igzelymu Duo so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. ketokonazol, klaritromycín, nefazodón, ritonavir a atazanavir), pretože súbežné podávanie môže viesť k podstatnému zvýšeniu expozície tikagreloru (pozri časť 4.5).
- Metotrexát používaný v dávkach > 15 mg/týždeň (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Riziko krvácania

Použitie Igzelymu Duo u pacientov so známym zvýšeným rizikom krvácania sa má zvážiť prínos z hľadiska prevencie aterotrombotických príhod (pozri časti 4.8 a 5.1). Ak je klinicky indikované, Igzelym Duo sa má používať s opatnosťou u nasledujúcich skupín pacientov:

- Pacienti náchylní na krvácanie (napr. v dôsledku nedávneho úrazu, nedávneho chirurgického zákroku, porúch koagulácie, aktívneho alebo nedávneho gastrointestinálneho krvácania) alebo pacienti vystavení zvýšenému riziku úrazu. Použitie Igzelymu Duo je kontraindikované u pacientov s aktívnym patologickým krvácaním, u pacientov s intrakraniálnym krvácaním v anamnéze a u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).
- Pacienti počas operačných zákrokov alebo po nich (aj v prípade menších zákrokov, napr. extrakcia zuba), pretože existuje zvýšené riziko krvácania. Pred operáciou, vrátane extrakcie zubov, používajte s opatnosťou. Môže byť potrebné dočasné prerušenie liečby.
- Pacientky počas menorágie, pretože liek môže zvýšiť menštruačné krvácanie.

- Pacienti so súbežným podávaním liekov, ktoré môžu zvýšiť riziko krvácania (napr. nesteroidové protizápalové lieky (NSAID), perorálne antikoagulanciá a/alebo fibrinolytiká), do 24 hodín od podania Igzelymu Duo.
- Pacienti so súbežnou liečbou Igzelymu Duo a inými liekmi, ktoré ovplyvňujú hemostázu (t. j. antikoagulanciá ako warfarín, trombolýtika a protidoštičkové lieky, protizápalové lieky a selektívne inhibitory spätného vychytávania serotonínu), sa neodporúčajú, pokiaľ to nie je striktne indikované, pretože môžu zvýšiť riziko krvácania (pozri časť 4.5). Ak sa kombinácii nedá vyhnúť, odporúča sa dôkladné sledovanie prejavov krvácania.

V dvoch randomizovaných kontrolovaných štúdiách s tikagrelorom (TICO a TWILIGHT) u pacientov s AKS, ktorí podstúpili perkutánnu koronárnu intervenciu (PCI) so stentom uvoľňujúcim liečivo, sa preukázalo, že prerušenie liečby ASA po 3 mesiacoch duálnej protidoštičkovej liečby tikagrelorom a ASA (*dual antiplatelet therapy*, DAPT) a pokračovanie v liečbe tikagrelorom ako jedinou protidoštičkovou liečbou (*single antiplatelet therapy*, SAPT) počas 9, respektíve 12 mesiacov znižuje riziko krvácania bez pozorovaného zvýšenia rizika závažných nežiaducich kardiovaskulárnych príhod (*major adverse cardiovascular events*, MACE) v porovnaní s pokračovaním v DAPT. Rozhodnutie o ukončení liečby Igzelymom Duo po 3 mesiacoch a pokračovaní v liečbe tikagrelorom ako jedinou protidoštičkovou liečbou počas 9 mesiacov u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania má byť založené na klinickom posúdení rizika krvácania oproti riziku trombotických príhod (pozri časť 4.2).

Transfúzia krvných doštičiek nezvrátila protidoštičkový účinok tikagreloru u zdravých dobrovoľníkov a je nepravdepodobné, že by bola klinicky prospešná u pacientov s krvácaním. Keďže súbežné podávanie tikagreloru s dezmopresínom neskrátilo čas krvácania, je nepravdepodobné, že by dezmopresín bol účinný pri liečbe klinických krvácaných príhod (pozri časť 4.5).

Antifibrinolytická liečba (kyselina aminokaprónová alebo kyselina tranexámová) a/alebo liečba rekombinantným faktorom VIIa môže zvýšiť hemostázu. Liečba Igzelymom Duo sa môže obnoviť po tom, ako bola zistená príčina krvácania a je pod kontrolou.

Pacienti majú hlásiť akékoľvek nezvyčajné príznaky krvácania svojmu lekárovi. Ak sa vyskytne gastrointestinálne krvácanie alebo ulcerácia, liečba sa má ukončiť.

Chirurgický zákrok

Pacienti majú byť poučení, aby informovali lekárov a zubných lekárov, že užívajú Igzelym Duo pred plánovaným chirurgickým zákrokom a pred užitím akéhokoľvek nového lieku.

V štúdií PLATO s tikagrelorom u pacientov podstupujúcich artériový koronárny bypass (*coronary artery bypass grafting*, CABG) bol výskyt krvácania vyšší pri tikagrelore ako pri klopidoarele pri ukončení liečby v priebehu 1 dňa pred operáciou, ale výskyt veľkého krvácania pri ukončení liečby 2 alebo viac dní pred operáciou bol podobný ako pri klopidoarele (pozri časť 4.8). Ak má pacient podstúpiť plánovaný chirurgický zákrok a protidoštičkový účinok nie je žiaduci, liečba Igzelymom Duo sa má ukončiť 5 dní pred operáciou (pozri časť 5.1).

Pacienti s predchádzajúcou ischemickou cievnou mozgovou príhodou

Pacienti s AKS s predchádzajúcou ischemickou cievnou mozgovou príhodou môžu byť liečení tikagrelorom až 12 mesiacov (podľa štúdie PLATO).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Použitie Igzelymu Duo je kontraindikované u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 4.3).

Skúsenosti s tikagrelorom u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sú obmedzené (pozri časti 4.2 a 5.2), preto sa má Igzelym Duo u týchto pacientov používať s opatrnosťou. U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa majú pravidelne vykonávať funkčné pečenné testy.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Použitie Igzelymu Duo je kontraindikované u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.2 a 4.3).

Igzelym Duo sa má používať s opatnosťou u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov, ktorí sú dehydratovaní, pretože použitie NSAID môže viesť k zhoršeniu funkcie obličiek.

Pacienti s rizikom bradykardických príhod

Holterovo monitorovanie EKG preukázalo zvýšenú frekvenciu väčšinou asymptomatických ventrikulárnych páуз počas liečby tikagrelorom v porovnaní s klopidoogrelom. Pacienti so zvýšeným rizikom bradykardických príhod (napr. pacienti bez kardiostimulátora, ktorí majú syndróm chorého sínusového uzla, AV blokádu 2. alebo 3. stupňa alebo synkopu súvisiacu s bradykardiou) boli vyradení z hlavných štúdií hodnotiacich bezpečnosť a účinnosť tikagreloru. Preto, vzhľadom na obmedzené klinické skúsenosti, sa má Igzelym Duo u týchto pacientov používať s opatnosťou (pozri časť 5.1).

Okrem toho je potrebná opatnosť aj pri podávaní Igzelymu Duo súbežne s liekmi, o ktorých je známe, že vyvolávajú bradykardiu. V štúdií PLATO sa však nepozorovali žiadne klinicky významné nežiaduce reakcie po súbežnom podaní jedného alebo viacerých liekov, o ktorých je známe, že indukujú bradykardiu (napr. 96 % betablokátorov, 33 % blokátorov kalciových kanálov diltiazem a verapamil a 4 % digoxínu) (pozri časť 4.5).

Počas Holterovej substúdie v štúdií PLATO malo viac pacientov ventrikulárnu pauzu ≥ 3 sekundy s tikagrelorom ako s klopidoogrelom počas akútnej fázy AKS. Nárast zistených ventrikulárnych páуз pri tikagrelore, odhalených Holterovým monitorovaním, bol vyšší u pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním (*chronic heart failure*, CHF) ako v celkovej populácii štúdie počas akútnej fázy AKS, ale nie po jednom mesiaci s tikagrelorom alebo v porovnaní s klopidoogrelom. V tejto populácii pacientov sa nevyskytli žiadne nežiaduce klinické následky spojené s touto nerovnováhou (vrátane synkopy alebo zavedenia kardiostimulátora) (pozri časť 5.1).

Bradyarytmické príhody a AV blokády boli hlásené po uvedení lieku na trh u pacientov užívajúcich tikagrelor (pozri časť 4.8), predovšetkým u pacientov s AKS, kde srdcová ischemia a súbežne užívané lieky znižujúce srdcovú frekvenciu alebo ovplyvňujúce vedenie vzruchu na srdci sú potenciálne prispievajúce faktory. Klinický stav pacienta a súbežná liečba, ako potenciálne príčiny, sa má posúdiť pred úpravou liečby.

Pacienti s hypertenziou alebo s anamnézou žalúdočného vredu, vredu dvanástnika, hemoragických epizód alebo podstupujúci liečbu antikoagulanciami

Igzelym Duo sa má používať s opatnosťou v prípade hypertenzie a ak majú pacienti v anamnéze žalúdočný alebo dvanástnikový vred alebo hemoragické epizódy alebo podstupujú liečbu antikoagulanciami.

Hypersenzitivita

Kyselina acetylsalicylová môže vyvolať bronchospazmus a astmatické záchvaty alebo iné reakcie z precitlivenosti. Rizikovými faktormi sú existujúca astma, senná nádcha, nosové polypy alebo chronické ochorenia dýchacích ciest. To isté platí pre pacientov, u ktorých sa prejavuje aj alergická reakcia na iné látky (napr. kožné reakcie, svrbenie alebo žihľavka).

Kožné reakcie

Závažné kožné reakcie, vrátane Stevensov-Johnsonovho syndrómu, boli zriedkavo hlásené v súvislosti s použitím kyseliny acetylsalicylovej (pozri časť 4.8). Igzelym Duo sa má prerušiť pri prvom výskyte kožnej vyrážky, slizničných lézií alebo iných prejavov precitlivenosti.

Dyspnoe

U pacientov liečených tikagrelorom bola hlásená dyspnoe. Dýchavičnosť má zvyčajne miernu až strednú intenzitu a často ustúpi bez potreby ukončenia liečby. Pacienti s astmou/chronickou

obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) môžu mať zvýšené absolútne riziko dýchavičnosti pri Igzelyme Duo. Igzelym Duo sa má používať s opatnosťou u pacientov s astmou a/alebo CHOCHP v anamnéze. Mechanizmus nie je objasnený. Ak pacient hlási novú, dlhotrvajúcu alebo zhoršenú dýchavičnosť, má sa dôkladne vyšetriť a pri neznášanlivosti sa má liečba Igzelymom Duo ukončiť. Pre ďalšie informácie pozri časť 4.8.

Centrálne spánkové apnoe

Po uvedení lieku na trh bolo u pacientov užívajúcich tikagrelor hlásené centrálne spánkové apnoe vrátane Cheyne-Stokesovho dýchania. Pri podozrení na centrálne spánkové apnoe, je potrebné zvážiť ďalšie klinické vyšetrenie.

Zvýšenie kreatinínu

Hladiny kreatinínu sa môžu zvýšiť počas liečby tikagrelorom. Mechanizmus nebol objasnený. Funkcia obličiek sa má kontrolovať podľa bežnej lekárskej praxe. U pacientov s AKS sa tiež odporúča skontrolovať funkciu obličiek jeden mesiac po začatí liečby Igzelymom Duo, pričom osobitnú pozornosť treba venovať pacientom ≥ 75 rokov, pacientom so stredne závažnou/závažnou poruchou funkcie obličiek a pacientom súbežne liečeným blokátorom receptora angiotenzínu (ARB).

Zvýšenie kyseliny močovej

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

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) bola hlásená veľmi zriedkavo pri použití tikagreloru. Je charakterizovaná trombocytopéniou a mikroangiopatickou hemolytickou anémiou spojenou buď s neurologickými nálezmi, dysfunkciou obličiek alebo horúčkou. TTP je potenciálne smrteľné ochorenie, ktoré si vyžaduje okamžitú liečbu vrátane plazmaferézy.

Interferencia s testami funkcie krvných doštičiek na diagnostiku trombocytopénie vyvolanej heparínom (*heparin induced thrombocytopenia, HIT*)

V teste heparínom indukovanej aktivácie krvných doštičiek (*heparin induced platelet activation, HIPA*), ktorý sa používa na diagnostiku HIT, protidoštičkový faktor 4/protilátky proti heparínu v sére pacienta aktivujú za prítomnosti heparínu krvné doštičky zdravých darcov. U pacientov, ktorým bol podaný tikagrelor, sa zaznamenali falošne negatívne výsledky funkčného testu krvných doštičiek na HIT (vrátane HIPA testu, a nielen jeho). Súvisí to s inhibíciou P2Y₁₂- receptora na krvných doštičkách zdravých darcov v teste spôsobenom tikagrelorom v sére/plazme pacienta. Na interpretáciu funkčných HIT testov krvných doštičiek je potrebná informácia o súbežnej liečbe tikagrelorom. U pacientov, u ktorých sa vyvinula HIT, sa má posúdiť pomer prínosu a rizika pokračovania v liečbe Igzelymom Duo, pričom sa má zohľadniť protrombotický stav HIT a zvýšené riziko krvácania pri súbežnej liečbe antikoagulanciami a Igzelymom Duo.

Starší pacienti

Starší pacienti sú obzvlášť náchylní na nežiaduce účinky NSAID, vrátane kyseliny acetylsalicylovej, najmä gastrointestinálneho krvácania a perforácie, ktoré môžu byť smrteľné (pozri časť 4.2). Ak je potrebná dlhodobá liečba, pacienti sa majú pravidelne kontrolovať.

Predčasné ukončenie liečby

Predčasné ukončenie akejkoľvek protidoštičkovej liečby, vrátane Igzelymu Duo, môže mať za následok zvýšené riziko kardiovaskulárnej (KV) smrti, IM (infarktu myokardu) alebo cievnej mozgovej príhody v dôsledku základného ochorenia pacienta. Preto sa treba vyhnúť predčasnému ukončeniu liečby.

Sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s použitím Igzelymu Duo. Keďže Igzelym Duo obsahuje tikagrelor a kyselinu acetylsalicylovú, akékoľvek interakcie, ktoré boli identifikované s týmito látkami jednotlivo, sa môžu vyskytnúť s Igzelymom Duo.

Tikagrelor je primárne substrátom CYP3A4 a miernym inhibítorom CYP3A4. Tikagrelor je tiež substrátom P-glykoproteínu (P-gp) a slabým inhibítorom P-gp a môže zvýšiť expozíciu substrátov P-gp. Tikagrelor je inhibítor proteínu rezistencie na rakovinu prsníka (*breast cancer resistance protein*, BCRP).

Účinky liekov a iných produktov na tikagrelor

Inhibítory CYP3A4

- Silné inhibítory CYP3A4 – Súčasné podanie ketokonazolu s tikagrelorom viedlo k zvýšeniu C_{max} tikagreloru 2,4-násobne a AUC 7,3-násobne. C_{max} a AUC aktívneho metabolitu sa pritom znížili o 89 % a 56 %, v uvedenom poradí. Očakáva sa, že iné silné inhibítory CYP3A4 (klaritromycín, nefazodón, ritonavir a atazanavir) budú mať podobné účinky, a preto je súbežné užívanie silných inhibítorov CYP3A4 s tikagrelorom kontraindikované (pozri časť 4.3).
- Stredne silné inhibítory CYP3A4 – Súčasné podanie diltiazemu s tikagrelorom zvýšilo C_{max} tikagreloru o 69 % a AUC 2,7 násobne a znížilo C_{max} aktívneho metabolitu o 38 % a AUC sa nezmenila. Tikagrelor nemal žiadny vplyv na plazmatické hladiny diltiazemu. Očakáva sa, že iné stredne silné inhibítory CYP3A4 (napr. amprenavir, aprepitant, erytromycín a flukonazol) budú mať podobný účinok a môžu sa tiež podávať súbežne s tikagrelorom.
- Pri dennej konzumácii veľkého množstva grapefruitovej šťavy (3×200 ml) bolo pozorované 2-násobné zvýšenie expozície tikagreloru. Neočakáva sa, že rozsah tejto zvýšenej expozície bude klinicky významný pre väčšinu pacientov.

Induktory CYP3A

Súbežné podávanie rifampicínu s tikagrelorom znížilo C_{max} tikagreloru o 73 % a AUC o 86 %. C_{max} aktívneho metabolitu zostala nezmenená a AUC sa znížila o 46 %. Očakáva sa, že aj iné induktory CYP3A (napr. fenytoín, karbamazepín a fenobarbital) znížia expozíciu tikagreloru. Súbežné podávanie tikagreloru so silnými induktormi CYP3A môže znížiť expozíciu a účinnosť tikagreloru, preto sa jeho súbežné užívanie s tikagrelorom neodporúča.

Cyklosporín (inhibítor P-gp a CYP3A)

Súbežné podávanie cyklosporínu (600 mg) s tikagrelorom zvýšilo C_{max} a AUC tikagreloru 2,3-násobne, respektíve 2,8-násobne. AUC aktívneho metabolitu sa v prítomnosti cyklosporínu zvýšila o 32 % a C_{max} sa znížila o 15 %.

K dispozícii nie sú žiadne údaje o súbežnom užívaní tikagreloru s inými liečivami, ktoré sú tiež silnými inhibítormi P-gp a stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. verapamil, chinidín), ktoré tiež môžu zvýšiť expozíciu tikagreloru. Ak sa takejto kombinácii nedá vyhnúť, ich súbežné užívanie si vyžaduje opatrnosť.

Iné

Klinické farmakologické interakčné štúdie ukázali, že súbežné podávanie tikagreloru s heparínom, enoxaparínom a ASA alebo dezmpresínom nemalo žiadny vplyv na farmakokinetiku tikagreloru alebo aktívneho metabolitu alebo na agregáciu krvných doštičiek indukovanú ADP v porovnaní so samotným tikagrelorom. Ak je to klinicky indikované, lieky, ktoré menia hemostázu, sa majú v kombinácii s Igzelymom Duo používať s opatrnosťou.

U pacientov s AKS liečených morfinom sa pozorovala oneskorená a znížená expozícia perorálnym inhibítorom P2Y₁₂, vrátane tikagreloru a jeho aktívneho metabolitu (35 % zníženie expozície tikagreloru). Táto interakcia môže súvisieť so zníženou gastrointestinálnou motilitou a vzťahuje sa na iné opioidy. Klinický význam nie je známy, ale údaje naznačujú potenciál zníženej účinnosti tikagreloru u pacientov, ktorým bol súčasne podávaný tikagrelor a morfin. U pacientov s AKS,

u ktorých nie je možné prerušiť podávanie morfinu a rýchla inhibícia P2Y₁₂ sa považuje za kľúčovú, sa môže zväziť použitie parenterálneho inhibítora P2Y₁₂.

Účinky tikagreloru na iné lieky

Lieky metabolizované prostredníctvom CYP3A4

- *Simvastatín* – Súbežné podávanie tikagreloru so simvastatínom zvýšilo C_{max} simvastatínu o 81 % a AUC o 56 % a zvýšilo C_{max} kyseliny simvastatínovej o 64 % a AUC o 52 % s niektorými individuálnymi zvýšeniami rovnajúcimi sa 2- až 3-násobku. Súbežné podávanie tikagreloru s dávkami simvastatínu presahujúcimi 40 mg denne môže spôsobiť nežiaduce reakcie simvastatínu a má sa zväziť oproti možným prínosom. Simvastatín nemal žiadny vplyv na plazmatické hladiny tikagreloru. Tikagrelor môže mať podobný účinok na lovastatín. Súbežné užívanie Igzelymu Duo s dávkami simvastatínu alebo lovastatínu vyššími ako 40 mg sa neodporúča.
- *Atorvastatín* – Súbežné podávanie atorvastatínu a tikagreloru zvýšilo C_{max} kyseliny atorvastatínovej o 23 % a AUC o 36 %. Podobné zvýšenie AUC a C_{max} sa pozorovalo u všetkých metabolitov kyseliny atorvastatínovej. Tieto zvýšenia sa nepovažujú za klinicky významné.
- Podobný účinok na iné statíny metabolizované prostredníctvom CYP3A4 nemožno vylúčiť. U pacientov v štúdií PLATO, ktorí dostávali tikagrelor, užívajúcich rôzne statíny, nevznikli v súvislosti s bezpečnosťou statínov žiadne obavy u 93 % pacientov kohorty štúdie PLATO užívajúcej tieto lieky.

Tikagrelor je mierny inhibítor CYP3A4. Súbežné podávanie Igzelymu Duo a substrátov CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom (t. j. cisaprid alebo námel'ové alkaloidy) sa neodporúča, pretože tikagrelor môže zvýšiť expozíciu týmto liekom.

Substráty P-gp (vrátane digoxínu, cyklosporínu)

Súbežné podávanie tikagreloru zvýšilo C_{max} digoxínu o 75 % a AUC o 28 %. Priemerné minimálne hladiny digoxínu sa zvýšili asi o 30 % pri súbežnom podávaní tikagreloru s niektorými individuálnymi maximálnymi zvýšeniami až 2-násobne. V prítomnosti digoxínu neboli ovplyvnené C_{max} a AUC tikagreloru a jeho aktívneho metabolitu. Preto sa odporúča vhodné klinické a/alebo laboratórne monitorovanie pri podávaní liekov s úzkym terapeutickým indexom závislých od P-gp, ako je digoxín súbežne s tikagrelorom.

U tikagreloru nebol zaznamenaný žiadny účinok na hladiny cyklosporínu v krvi. Účinok tikagreloru na iné substráty P-gp sa neskúmal.

Lieky metabolizované prostredníctvom CYP2C9

Súbežné podávanie tikagreloru s tolbutamidom nevedlo k žiadnej zmene plazmatických hladín ani jedného z liekov, čo naznačuje, že tikagrelor nie je inhibítorom CYP2C9 a je nepravdepodobné, že by zmenil metabolizmus liekov ako warfarín a tolbutamid sprostredkovaný CYP2C9.

Rosuvastatín (substrát BCRP)

Ukázalo sa, že tikagrelor zvyšuje koncentrácie rosuvastatínu, čo môže viesť k zvýšeniu rizika myopatie vrátane rabdomyolózy. Je potrebné zväziť prínosy prevencie závažných nežiaducich kardiovaskulárnych príhod pri použití rosuvastatínu v porovnaní s rizikami zvýšených plazmatických koncentrácií rosuvastatínu.

Perorálna antikoncepcia

Súbežné podávanie tikagreloru a levonorgestrelu a etinylestradiolu zvýšilo expozíciu etinylestradiolu približne o 20 %, ale nezmenilo farmakokinetiku levonorgestrelu. Neočakáva sa žiadny klinicky významný účinok na účinnosť perorálnej antikoncepcie, ak sa levonorgestrel a etinylestradiol podávajú súbežne s tikagrelorom.

Lieky, o ktorých je známe, že vyvolávajú bradykardiu

Vzhľadom na pozorované prípady väčšinou asymptomatických komorových páуз a bradykardie je potrebná opatrnosť pri podávaní Igzelymu Duo súbežne s liekmi, o ktorých je známe, že vyvolávajú bradykardiu (pozri časť 4.4). V štúdií PLATO sa však nepozorovali žiadne klinicky významné nežiaduce reakcie po súbežnom podaní jedného alebo viacerých liekov, o ktorých je známe, že vyvolávajú bradykardiu (napr. 96 % betablokátorov, 33 % blokátorov kalciových kanálov diltiazem a verapamil a 4 % digoxín).

Iná súbežná liečba

V klinických štúdiách sa tikagrelor bežne podával s inhibítormi protónovej pumpy, statínmi, beta-blokátormi, inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) a blokátormi receptorov angiotenzínu podľa potreby pri súbežných ochoreniach pri dlhodobom užívaní, a tiež s heparínom, heparínom s nízkou molekulovou hmotnosťou a intravenóznymi inhibítormi GpIIb/IIIa podávanými krátkodobo (pozri časť 5.1). Nepozorovali sa žiadne klinicky významné nežiaduce interakcie s týmito liekmi.

Súbežné podávanie tikagreloru s heparínom, enoxaparínom alebo dezmpresínom nemalo žiadny vplyv na aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (*activated partial thromboplastin time*, aPTT), aktivovaný koagulačný čas (*activated coagulation time*, ACT) alebo testy faktora Xa. Vzhľadom na možné farmakodynamické interakcie je však potrebná opatrnosť pri súbežnom podávaní Igzelymu Duo s liekmi, o ktorých je známe, že menia hemostázu.

Vzhľadom na hlásené abnormality kožného krvácania pri SSRI (napr. paroxetín, sertralín a citalopram) sa odporúča opatrnosť pri súbežnom podávaní SSRI s tikagrelorom, pretože to môže zvýšiť riziko krvácania.

Účinky liekov na kyselinu acetylsalicylovú

Ibuprofén

Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže inhibovať účinok nízkych dávok kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu krvných doštičiek, ak sa podávajú súbežne. Vzhľadom na obmedzenia týchto údajov a neistotu týkajúcu sa extrapolácie údajov *ex vivo* na klinickú situáciu však naznačujú, že nemožno urobiť jednoznačné závery pri pravidelnom užívaní ibuprofenu. Pri príležitostnom užívaní ibuprofenu sa nepredpokladá žiadny klinicky významný účinok (pozri časť 5.1).

Metamizol

Metamizol môže pri súbežnom užívaní s kyselinou acetylsalicylovou znižovať jej účinok na agregáciu krvných doštičiek. Preto sa má táto kombinácia používať s opatnosťou u pacientov užívajúcich nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej na kardioprotekciu.

Antacidá

Vylučovanie kyseliny acetylsalicylovej sa zvyšuje pri alkalickom moči, ktorý sa môže vyskytnúť pri niektorých antacidách.

Účinky kyseliny acetylsalicylovej na iné lieky

Metotrexát

(používaný v dávkach > 15 mg/týždeň):

Kombinácia metotrexátu a kyseliny acetylsalicylovej zvyšuje hematologickú toxicitu metotrexátu v dôsledku zníženého renálneho klírensu metotrexátu spôsobeného kyselinou acetylsalicylovou. Preto je súbežné užívanie metotrexátu (v dávkach > 15 mg/týždeň) s kyselinou acetylsalicylovou kontraindikované (pozri časť 4.3).

(používaný v dávkach < 15 mg/týždeň):

Kombinácia liekov, metotrexátu a kyseliny acetylsalicylovej, môžu zvýšiť hematologickú toxicitu metotrexátu v dôsledku zníženého renálneho klírensu metotrexátu spôsobeného kyselinou acetylsalicylovou. Týždenné kontroly krvného obrazu sa majú vykonávať počas prvých týždňov kombinovanej liečby. Zvýšené monitorovanie sa má uskutočňovať aj v prítomnosti miernej poruchy

funkcie obličiek, ako aj u starších ľudí.

Urikozurické látky, napr. probenecid

Salicyláty zvrátia účinok probenecidu. Tejto kombinácii sa treba vyhnúť.

Antikoagulantia, napr. kumarín, heparín, warfarín

Zvýšené riziko krvácania v dôsledku inhibovanej funkcie trombocytov, poškodenia sliznice dvanástnika a vytesnenia perorálnych antikoagulantov z ich väzbových miest na plazmatické proteíny. Čas krvácania sa má monitorovať (pozri časť 4.4).

Protidoštičkové látky (napr. klopidoogrel a dipyridamol) a selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI; ako je sertralín alebo paroxetín)

Zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4).

Antidiabetiká, napr. deriváty sulfonylmočoviny

Salicyláty môžu zvýšiť hypoglykemický účinok derivátov sulfonylmočoviny.

Digoxín a lítium

Kyselina acetylsalicylová zhoršuje vylučovanie digoxínu a lítia obličkami, čo vedie k zvýšeniu plazmatických koncentrácií. Monitorovanie plazmatických koncentrácií digoxínu a lítia sa odporúča pri začatí a ukončení liečby kyselinou acetylsalicylovou. Môže byť potrebná úprava dávky.

Diuretiká a antihypertenzíva

NSAID môžu znížiť antihypertenzívne účinky diuretík a iných antihypertenzív. Rovnako ako v prípade iných NSAID, súbežné podávanie s inhibítormi ACE zvyšuje riziko akútnej renálnej insuficiencie.

Diuretiká: Riziko akútneho zlyhania obličiek v dôsledku zníženej glomerulárnej filtrácie prostredníctvom zníženej syntézy renálnych prostaglandínov. Odporúča sa hydratácia pacienta a monitorovanie funkcie obličiek na začiatku liečby.

Inhibítory karboanhydrázy (acetazolamid)

Môže mať za následok závažnú acidózu a zvýšenú toxicitu centrálného nervového systému.

Systémové kortikosteroidy

Riziko gastrointestinálnej ulcerácie a krvácania sa môže zvýšiť pri súbežnom podávaní kyseliny acetylsalicylovej a kortikosteroidov (pozri časť 4.4).

Ostatné NSAID

Zvýšené riziko ulcerácií a gastrointestinálneho krvácania v dôsledku synergických účinkov.

Cyklosporín, takrolimus

Súbežné užívanie NSAID a cyklosporínu alebo takrolimu môže zvýšiť nefrotoxický účinok cyklosporínu a takrolimu. V prípade súbežného užívania týchto liekov a kyseliny acetylsalicylovej sa má monitorovať funkcia obličiek.

Alkohol

Súbežné užívanie alkoholu a kyseliny acetylsalicylovej zvyšuje riziko gastrointestinálneho krvácania.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby Igzelymom Duo používať vhodné antikoncepcné metódy, aby sa zabránilo otehotneniu.

Gravidita

Bezpečnosť a účinnosť Igzelymu Duo neboli stanovené u tehotných žien.

Klinické štúdie naznačujú, že dávky kyseliny acetylsalicylovej do 100 mg/deň na obmedzené pôrodnické použitie, ktoré si vyžadujú špecializované monitorovanie, sa zdajú byť bezpečné. Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití tikagreloru u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu po podaní tikagreloru (pozri časť 5.3).

Preto sa Igzelym Duo neodporúča užívať počas gravidity.

Dojčenie

Bezpečnosť a účinnosť Igzelymu Duo neboli stanovené u dojčiacich žien.

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

Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie s Igzelymom Duo u ľudí na vyhodnotenie účinkov na fertilitu. Tikagrelor nemal žiadny účinok na samčiu alebo samičiu fertilitu u zvierat (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Igzelym Duo nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas liečby tikagrelorom boli hlásené závraty a zmätenosť. Preto pacienti, u ktorých sa vyskytnú tieto príznaky, nesmú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Neuskutočnili sa žiadne terapeutické klinické skúšania s Igzelymom Duo, avšak bioekvivalencia Igzelymu Duo so súbežne podávaným tikagrelorom a kyselinou acetylsalicylovou bola preukázaná prostredníctvom klinického skúšania FK/FD (klinické skúšanie PAO-P8-766) (pozri časti 5.1 a 5.2).

Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie hlásené pre Igzelym Duo počas klinického skúšania PAO-P8-766 boli v súlade so známymi bezpečnostnými profilmi tikagreloru a kyseliny acetylsalicylovej, keď sa podávali ako samostatné lieky.

V tejto štúdii dostávalo 74 zdravých účastníkov Igzelym Duo a najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli zápcha (16,7 %), bolesť hlavy (9,5 %) a epistaxa (9,5 %).

Tikagrelor

Bezpečnostný profil tikagreloru sa hodnotil vo veľkej výsledkovej štúdii fázy 3 (PLATO), ktorá zahŕňala viac ako 18 000 pacientov (pozri časť 5.1).

V štúdii PLATO bol u pacientov užívajúcich tikagrelor vyšší výskyt ukončenia liečby v dôsledku nežiaducich udalostí ako klopidoogrel (7,4 % oproti 5,4 %). Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie u pacientov liečených tikagrelorom boli krvácanie a dýchavičnosť (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledovné nežiaduce reakcie boli identifikované po štúdiách alebo boli hlásené po uvedení lieku s tikagrelorom a kyselinou acetylsalicylovou na trh, a to buď v monoterapii alebo v kombinácii (tabuľka 1).

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa tried orgánových systémov MedDRA (TOS). V rámci každej TOS sú nežiaduce reakcie usporiadané podľa kategórie frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované podľa nasledovných konvencií: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej

časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

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

TOS podľa databázy MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
<i>Benígne, malígne a nešpecifikované novotvary (vrátane cýst a polypov)</i>			krvácanie nádoru ^a		
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	krvácanie v dôsledku poruchy krvi ^b	zvýšené sklony ku krvácaniu ⁿ		trombocytopénia ⁿ , granulocytóza ⁿ , aplastická anémia ⁿ	trombotická trombocytopenická purpura ^c , predĺžený čas krvácania ⁿ , anémia z nedostatku železa ⁿ
<i>Poruchy imunitného systému</i>			precitlivosť vrátane angioedému ^c	alergický edém ⁿ , anafylaktické reakcie vrátane šoku ⁿ	
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	hyperurikémia ^d	dna/dnavá artritída			
<i>Psychiatrické poruchy</i>			zmätenosť		
<i>Poruchy nervového systému</i>		závrat, synkopa, bolesť hlavy	intrakraniálne krvácanie ^m		
<i>Poruchy oka</i>			krvácanie do oka ^e		
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>		vertigo	krvácanie do ucha		znížená sluchová schopnosť ⁿ , tinitus ⁿ
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>					bradyarytmia, AV blokáda ^c
<i>Poruchy ciev</i>		hypotenzia		hemoragická vaskulitída ⁿ	
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	dyspnoe	krvácanie do dýchacích ciest ^f	nádcha ⁿ	bronchospazmus ⁿ , astmatické záchvaty ⁿ	
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>		gastrointestinálne krvácanie ^g , hnačka,	retroperitoneálne krvácanie	závažné gastrointestinálne krvácanie ⁿ ,	žalúdočné alebo dvanástnikové vredy

		nevoľnosť, dyspepsia, zápcha		vracanie	a perforácia
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>					pečeňová insuficiencia ⁿ
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		podkožné alebo kožné krvácanie ^h , vyrážka, pruritus	žihľavka ⁿ	Stevensov-Johnsonov syndróm ⁿ , Lyellov syndróm ⁿ , purpura ⁿ , nodózný erytém ⁿ , multiformný erytém ⁿ	
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>			krvácanie do svalu ⁱ		
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>		krvácanie do močových ciest ^j			porucha funkcie obličiek ⁿ , zadržiavanie soli a vody ⁿ
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>			krvácanie do reprodukčného systému ^k	menorágia ⁿ	
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>		zvýšený kreatinín v krvi ^d			
<i>Poranenia, otravy a komplikácie pri zákroku</i>		krvácanie po zákroku, poúrazové krvácanie ^l			

^a napr. krvácanie z nádoru močového mechúra, nádoru žalúdka, nádoru hrubého čreva

^b napr. zvýšený sklon k tvorbe modrín, spontánny hematóm, hemoragická diatéza

^c Zistené v období po uvedení lieku na trh s tikagrelorom podávaným súbežne s kyselinou acetylsalicylovou.

^d Frekvencie odvodené z laboratórnych pozorovaní (kyselina močová sa zvyšuje na > hornú hranicu normálu oproti východiskovej hodnote nižšej alebo v rámci referenčného rozsahu. Zvýšenie kreatinínu o > 50 % oproti východiskovej hodnote.) a nie neprepočítané frekvencie hlásených nežiaducich udalostí.

^e napr. krvácanie do spojovky, sietnice, krvácanie do oka

^f napr. epistaxa, hemoptýza

^g napr. krvácanie d'asien, rektálne krvácanie, krvácanie zo žalúdočných vredov

^h napr. ekchymóza, krvácanie do kože, petechie

ⁱ napr. hemartróza, krvácanie do svalu

^j napr. hematúria, hemoragická cystitída

^k napr. vaginálne krvácanie, hematospermia, postmenopauzálne krvácanie

^l napr. pomliaždenina, poúrazový hematóm, poúrazové krvácanie

^m napr. spontánne, súvisiace s liečebným postupom alebo traumatické intrakraniálne krvácanie

ⁿ pozorované pri kyseline acetylsalicylovej v monoterapii

Opis vybraných nežiaducich reakciíKrvácanie*Zistenia týkajúce sa krvácania v štúdiu PLATO*

Celkový výsledok miery krvácania v štúdiu PLATO je uvedený v tabuľke 2.

Tabuľka 2 – Analýza všetkých krvácaných príhod, Kaplanov-Meierov odhad v 12. mesiaci (štúdia PLATO)

	tikagrelor 90 mg dvakrát denne N = 9 235	klopidogrel N = 9 186	p-hodnota*
Veľké krvácania podľa PLATO celkovo	11,6	11,2	0,4336
Veľké fatálne/život ohrozujúce krvácania podľa PLATO	5,8	5,8	0,6988
Veľké krvácania podľa PLATO nesúvisiace s CABG	4,5	3,8	0,0264
Veľké krvácania podľa PLATO nesúvisiace s liečebným postupom	3,1	2,3	0,0058
Veľké + malé krvácania podľa PLATO celkovo	16,1	14,6	0,0084
Veľké + malé krvácania podľa PLATO nesúvisiace s liečebným postupom	5,9	4,3	< 0,0001
Veľké krvácania definované podľa kritérií TIMI	7,9	7,7	0,5669
Veľké + malé krvácania definované podľa kritérií TIMI	11,4	10,9	0,3272

Definície kategórií krvácania:

Veľké fatálne/život ohrozujúce krvácanie: Klinicky zjavné krvácanie s poklesom hemoglobínu o > 50 g/l alebo s transfúziou ≥ 4 jednotiek erytrocytov; alebo fatálne; alebo intrakraniálne; alebo intraperikardiálne krvácanie s tamponádou srdca; alebo hypovolemickým šokom alebo ťažkou hypotenziou vyžadujúcou si podanie vazopresorov alebo chirurgickú intervenciu.

Veľké iné: Klinicky zjavné krvácanie s poklesom hemoglobínu o 30 – 50 g/l alebo transfúziou 2 – 3 jednotiek erytrocytov; alebo významne vysilujúce krvácanie.

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

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

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

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

Tikagrelor a klopidogrel sa nelišili vo výskyte veľkého fatálneho/život ohrozujúceho krvácania podľa definície PLATO, veľkého krvácania podľa definície PLATO celkovo, veľkého krvácania podľa kritérií TIMI alebo malého krvácania podľa kritérií TIMI (tabuľka 2). Avšak pri tikagrelore sa vyskytlo viac veľkých + malých krvácaní podľa definície PLATO v porovnaní s klopidogrelom. Niekoľko pacientov v štúdiu PLATO malo fatálne krvácanie: 20 (0,2 %) pri tikagrelore a 23 (0,3 %) pri klopidogrele (pozri časť 4.4).

Vek, pohlavie, hmotnosť, rasa, geografické územie, súbežné ochorenia, súbežná liečba a anamnéza, vrátane prekonanej cievnej mozgovej príhody alebo prechodného ischemického záchvatu, to všetko nepredpovedalo ani celkové, ani veľké krvácanie podľa definície PLATO nesúvisiace s liečebným postupom. Preto pre žiaden podtyp krvácania nebola konkrétna skupina identifikovaná ako riziková.

Krvácanie súvisiace s CABG:

V štúdiu PLATO malo 42 % z 1 584 pacientov (12 % kohorty), ktorí podstúpili operáciu bypassu koronárnych artérií (CABG), veľké fatálne/život ohrozujúce krvácanie podľa definície PLATO bez

rozdielu medzi liečebnými skupinami. Fatálne krvácanie súvisiace s CABG sa vyskytlo u 6 pacientov v každej liečebnej skupine (pozri časť 4.4)

Krvácanie, ktoré nesúvisí s CABG a krvácanie nesúvisiace s liečebným postupom:

Tikagrelor a klopidoogrel sa neodlišovali vo výskyte veľkého fatálneho/život ohrozujúceho krvácania nesúvisiaceho s CABG podľa definície PLATO, ale výskyt veľkého krvácania podľa definície PLATO celkovo, veľkého krvácania podľa kritérií TIMI a výskyt veľkého a malého krvácania podľa kritérií TIMI bol častejší pri tikagrelore. Rovnako, po vylúčení všetkých krvácaní súvisiacich s liečebným postupom, sa viac krvácaní vyskytlo pri tikagrelore ako pri klopidoogrele (tabuľka 2). Ukončenie liečby pre krvácanie nesúvisiace s liečebným postupom bolo častejšie pri tikagrelore (2,9 %) ako pri klopidoogrele (1,2 %; $p < 0,001$).

Intrakraniálne krvácanie:

Pri tikagrelore bolo viac intrakraniálnych krvácaní nesúvisiacich s liečebným postupom ($n = 27$ krvácaní u 26 pacientov, 0,3 %) ako pri klopidoogrele ($n = 14$ krvácaní, 0,2 %), z ktorých 11 krvácaní pri tikagrelore a 1 pri klopidoogrele bolo smrteľných. V celkových smrteľných krvácaniach nebol žiadny rozdiel.

Dyspnoe

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

V porovnaní s klopidoogrelom bolo u pacientov s astmou/CHOCHP, ktorí boli liečení tikagrelorom, zvýšené riziko výskytu nežávažného dyspnoe (3,29 % v prípade tikagreloru oproti 0,53 % v prípade klopidoogrelu) a závažného dyspnoe (0,38 % v prípade tikagreloru oproti 0,0 % v prípade klopidoogrelu). V absolútnom vyjadrení bolo toto riziko vyššie ako v celej populácii pacientov v štúdií PLATO. Tikagrelor sa musí užívať s opatrnosťou u pacientov s anamnézou astmy a/alebo CHOCHP (pozri časť 4.4).

Približne 30 % všetkých prípadov dyspnoe sa upravilo v priebehu 7 dní. Štúdie PLATO sa zúčastnili pacienti s kongestívnym srdcovým zlyhávaním, CHOCHP alebo astmou pred začatím skúšania; títo pacienti a starší pacienti hlásili najčastejšie dyspnoe. Kvôli dyspnoe sa liečba tikagrelorom ukončila u 0,9 % pacientov a liečba klopidoogrelom u 0,1 % pacientov. Vyšší výskyt dyspnoe pri tikagrelore nesúvisí s novým alebo zhoršujúcim sa srdcovým alebo pľúcnym ochorením (pozri časť 4.4). Tikagrelor nemá vplyv na výsledky testov funkcie pľúc.

Výšetrenia

Zvýšenie hladiny kyseliny močovej: V štúdií PLATO sa sérová kyselina močová zvýšila nad hornú hranicu normálu u 22 % pacientov užívajúcich tikagrelor v porovnaní s 13 % pacientov užívajúcich klopidoogrel. V štúdií PLATO bola frekvencia dnavej artritídy 0,2 % pre tikagrelor vs. 0,1 % pre klopidoogrel.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Tikagrelor

Tikagrelor je dobre tolerovaný v jednorazových dávkach do 900 mg. Gastrointestinálna toxicita bola limitujúcim faktorom dávky v štúdií s postupným zvyšovaním jednorazovej dávky. Ďalšie klinicky významné nežiaduce reakcie, ktoré sa môžu vyskytnúť pri predávkovaní, zahŕňajú dyspnoe a komorové pauzy (pozri časť 4.8).

V prípade predávkovania sa môžu vyskytnúť vyššie uvedené potenciálne nežiaduce reakcie a má sa zvážiť monitorovanie EKG.

V súčasnosti nie je známe žiadne antidotum na zvrátenie účinkov tikagreloru a tikagrelor nie je dialyzovateľný (pozri časť 5.2). Liečba predávkovania sa má riadiť miestnou štandardnou lekárskou praxou. Očakávaným účinkom nadmerného dávkovania tikagreloru je predĺžené trvanie rizika krvácania spojeného s inhibíciou krvných doštičiek. Je nepravdepodobné, že by transfúzia krvných doštičiek bola klinicky prospešná u pacientov s krvácaním (pozri časť 4.4). Ak sa vyskytne krvácanie, majú sa prijať ďalšie vhodné podporné opatrenia.

Kyselina acetylsalicylová

Aj keď existujú značné rozdiely medzi jednotlivcami, možno sa domnievať, že toxická dávka je asi 200 mg/kg u dospelých a 100 mg/kg u detí. Smrteľná dávka kyseliny acetylsalicylovej je 25 – 30 gramov. Plazmatické koncentrácie salicylátov nad 300 mg/l naznačujú intoxikáciu. Plazmatické koncentrácie nad 500 mg/l u dospelých a 300 mg/l u detí vo všeobecnosti spôsobujú závažnú toxicitu. Predávkovanie môže byť škodlivé pre starších pacientov a najmä pre malé deti (terapeutické predávkovanie alebo časté náhodné intoxikácie môžu byť smrteľné).

Príznaky stredne závažnej intoxikácie

Tinitus, poruchy sluchu, bolesť hlavy, závraty, zmätenosť a gastrointestinálne príznaky (nevoľnosť, vracanie a bolesť brucha).

Príznaky závažnej intoxikácie

Príznaky súvisia so závažným narušením acidobázickej rovnováhy. Najskôr dochádza k hyperventilácii, ktorá má za následok respiračnú alkalózu. Respiračná acidóza vzniká v dôsledku potlačenia dýchacieho centra. Okrem toho dochádza k metabolickej acidóze v dôsledku prítomnosti salicylátu.

Keďže mladšie deti sú často vyšetrené až v neskorom štádiu intoxikácie, sú zvyčajne v štádiu acidózy. Ďalej sa môžu vyskytnúť nasledujúce príznaky: hypertermia a potenie, ktoré vedú k dehydratácii, pocity nepokoja, kŕče, halucinácie a hypoglykémia. Depresia nervového systému môže viesť ku kóme, kardiovaskulárnemu kolapsu alebo zástave dýchania.

Liečba predávkovania

Ak bola požitá toxická dávka, je potrebná hospitalizácia. V prípade stredne závažnej intoxikácie sa má u pacienta vyvolať vracanie.

Ak sa to nepodarí, môže sa pokúsiť o výplach žalúdka počas prvej hodiny po požití veľkého množstva lieku. Potom podajte aktívne uhlie (adsorbent) a síran sodný (preháňadlo).

Aktívne uhlie sa môže podávať ako jednorazová dávka (50 g pre dospelého, 1 g/kg telesnej hmotnosti pre dieťa do 12 rokov).

Alkalizácia moču (250 mmol NaHCO₃ počas troch hodín) pri kontrole hladiny pH moču. V prípade závažnej intoxikácie sa uprednostňuje dialýza krvi. Ďalšie príznaky sa majú liečiť symptomaticky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiagreganciá trombocytov okrem heparínu, ATC kód: B01AC30

Igzelym Duo kombinuje dve antitrombotické látky na prevenciu aterotrombotických príhod.

Mechanizmus účinku

Tikagrelor

Tikagrelor patrí podľa chemickej štruktúry do skupiny cyklopentyltriazolopyrimidínov (CPTP), ktorý je perorálnym, priamo pôsobiacim, selektívnym antagonistom, reverzibilne sa viažucim na receptor P2Y₁₂, ktorý zabráňuje aktivácii a agregácii krvných doštičiek sprostredkovanou ADP a závislej na P2Y₁₂. Tikagrelor nezabráňuje väzbe ADP, ale po naviazaní na receptor P2Y₁₂ zabráňuje signálnej transdukcii indukovanou ADP. Vzhľadom na to, že krvné doštičky sa podieľajú na vzniku a/alebo vývoji trombotických komplikácií aterosklerotických ochorení, preukázalo sa, že inhibícia funkcie krvných doštičiek znižuje riziko kardiovaskulárnych príhod, ako je smrť, IM alebo cievna mozgová príhoda.

Tikagrelor tiež zvyšuje lokálne hladiny endogénneho adenosínu inhibíciou rovnovážnych nukleozidových transportérov-1 (ENT-1).

U zdravých osôb aj u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (AKS) bolo zdokumentované, že tikagrelor zintenzívňuje nasledujúce účinky sprostredkované adenosínom: vazodilatáciu (meranú ako zvýšenie koronárneho prietoku krvi u zdravých dobrovoľníkov a pacientov s AKS; bolesť hlavy), inhibíciu funkcie krvných doštičiek (v celej ľudskej krvi *in vitro*) a dýchavičnosť. Súvislosť medzi pozorovaným zvýšením adenosínu a klinickými výsledkami (napr. morbidita-mortalita) však nebola jasne vysvetlená.

Kyselina acetylsalicylová

Kyselina acetylsalicylová inhibuje aktiváciu krvných doštičiek: blokuje cyklooxygenázu krvných doštičiek acetyláciou, inhibuje syntézu tromboxánu A₂, fyziologickej aktivačnej látky uvoľňovanej krvnými doštičkami, ktorá by mohla zohrávať úlohu pri komplikáciách ateromatózných lézií. Inhibícia syntézy TxA₂ je ireverzibilná, pretože trombocyty, ktoré nemajú jadro, nie sú schopné (kvôli nedostatku schopnosti syntézy proteínov) syntetizovať novú cyklooxygenázu, ktorá bola acetylovaná kyselinou acetylsalicylovou.

Opakované dávky od 20 do 325 mg zahŕňajú inhibíciu enzymatickej aktivity od 30 do 95 %.

Vzhľadom na ireverzibilnú povahu väzby účinnok pretrvávajú po celú dobu života trombocytu (7 – 10 dní). Inhibičný účinok sa pri dlhšej liečbe nevyčerpá a enzymatická aktivita sa postupne opäť začína po obnove krvných doštičiek 24 až 48 hodín po prerušení liečby.

Kyselina acetylsalicylová predlžuje čas krvácania v priemere približne o 50 až 100 %, ale možno pozorovať individuálne odchýlky.

Farmakodynamické účinky

Nástup účinku

Tikagrelor u pacientov so stabilnou koronárnou artériovou chorobou (*coronary artery disease*, CAD) užívajúcich ASA vykazuje rýchly nástup farmakologického účinku, čo sa preukázalo priemernou inhibíciou agregácie krvných doštičiek (*inhibition of platelet aggregation*, IPA) tikagrelorom približne 41 % po 0,5 hodiny od podania nárazovej dávky 180 mg, s maximálnym účinkom na IPA 89 % po 2 – 4 hodinách od podania dávky a tento účinok pretrvával 2 – 8 hodín. U 90 % pacientov bol finálny rozsah IPA po 2 hodinách od podania dávky > 70 %.

Odznievanie účinku

Ak sa plánuje postup CABG, riziko krvácania z tikagreloru je vyššie v porovnaní s klopidoogrelom, ak sa vysadí menej ako 96 hodín pred zákrokom.

Údaje o prechode na inú liečbu

Prechod z liečby klopidoogrelom v dávke 75 mg na liečbu tikagrelorom v dávke 90 mg dvakrát denne vedie k absolútnemu zvýšeniu IPA o 26,4 % a prechod z liečby tikagreloru na liečbu klopidoogrelom má za následok absolútne zníženie IPA o 24,5 %. Pacienti môžu prejsť z klopidoogrelu na tikagrelor bez akéhokoľvek prerušenia protidoštičkového účinku (pozri časť 4.2).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Neuskutočnili sa žiadne terapeutické klinické skúšania s Igzelymom Duo, avšak bola preukázaná bioekvivalencia Igzelymu Duo so súbežne podávaným tikagrelorom a kyselinou acetylsalicylovou (klinické skúšanie PAO-P8-766) (farmakokinetické parametre, pozri časť 5.2). Preukázanie farmakodynamického účinku Igzelymu Duo bolo založené na náhradnom markeri, a to inhibícii syntézy tromboxánu B₂ (TxB₂), ktorá sa považuje za široko akceptovanú náhradu pre agregáciu krvných doštičiek a tiež pre účinnosť v sekundárnej prevencii kardiovaskulárnych príhod.

Ekvivalencia FD Igzelymu Duo so súbežne podávanými tabletami tikagreloru a kyseliny acetylsalicylovej (klinické skúšanie PAO-P8-766)

Primárnym farmakodynamickým (FD) cieľom tejto štúdie bolo preukázať ekvivalenciu po viacnásobnom perorálnom podaní dávky medzi Igzelymom Duo a jednotlivou tabletou kyseliny acetylsalicylovej podávanou súbežne s tikagrelorom na základe hladín náhradného markera tromboxánu B₂ (TxB₂). V tomto skúšaní bolo 42 zdravých osôb liečených testovaným liekom (1 × Igzelym Duo) podávaným dvakrát denne (s odstupom približne 12 hodín) počas 8 po sebe nasledujúcich dní (celkovo 16 podaní). 42 zdravých osôb (vrátane 10 obéznych) bolo liečených referenčným liekom-1 (1 × 90 mg tikagreloru filmom obalenou tabletou) podávaným dvakrát denne počas 8 po sebe nasledujúcich dní, ráno a večer (s odstupom približne 12 hodín), celkovo 16 podaní a referenčným liekom-2 (1 × 100 mg tablety kyseliny acetylsalicylovej) podávaným raz denne ráno počas 8 po sebe nasledujúcich dní, celkovo 8 podaní. Pri rannom podávaní liekov sa súbežne podával referenčný liek-1 a referenčný liek-2.

Nasledujúce parametre FD boli odhadnuté po 8 po sebe nasledujúcich dňoch podávania, aby sa preukázala terapeutická ekvivalencia:

- koncentrácia TxB₂ po 24 hodinách (C₂₄) (tabuľka 3);
- plocha pod krivkou koncentrácie TxB₂ od času nula do 24 hodín (AUC₀₋₂₄) (tabuľka 3);
- reakcia účastníkov na liečbu (testovaný alebo referenčný liek) (tabuľka 4).

Tabuľka 3 – Porovnanie štatistických výsledkov pre TxB₂ po 8 po sebe idúcich dňoch podávania (PAO P8-766)

Parameter	Geometrický priemer LS ^a		95 % interval spoľahlivosti (%)		
	Liečba-3 (testovaná) N = 41	Liečba-4 (referenčná) N = 41	Pomer (%)	Spodná hranica	Horná hranica
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 jednotky sú ng/ml pre C₂₄ a ng·h/ml pre AUC₂₄

Odhad ekvivalenčného limitu bol založený na cieľovom terapeutickom rozsahu náhradného markera TxB₂ (1 ng/ml až 10 ng/ml), čo zodpovedá inhibícii TxB₂ > 97 %. Po 8 po sebe nasledujúcich dňoch podávania bola horná hranica 95 % intervalu spoľahlivosti (IS) vypočítaná z exponenciálu ln-transformovaných parametrov C₂₄ v testovacej skupine a v referenčnej skupine v rámci terapeutického cieľa (< 10 ng/ml) s hodnotami 2,04 ng/ml a 3,58 ng/ml.

Po 8 po sebe nasledujúcich dňoch podávania sú pomery testovaná/referenčná skupina (95 % IS) 57,10 % (50,99 – 63,94 %) pre C_{24} a 75,99 % (69,98 – 82,52 %) pre AUC_{24} . Štatistické výsledky naznačujú, že pomery testovaná/referenčná skupina geometrických priemerov na základe metódy najmenších štvorcov (LS) a 95 % IS C_{24} a AUC_{0-24} boli v rámci rozpätia ekvivalencie (pozri tabuľku 3). Na základe porovnateľných výsledkov hladín náhradného markera TxB_2 sa testovaný liek považuje ako terapeuticky ekvivalentný referenčnému lieku podávanému nalačno zdravým dospelým účastníkom a osobám s obezitou.

Hodnotila sa a kategorizovala sa aj odpoveď účastníkov na liečbu (testovaná alebo referenčná skupina). Účastníci boli kategorizovaní ako odpovedajúci (inhibícia ako úspešná liečba: $I_{24} > 97\%$, odpovedajúci s neúplnou inhibíciou: $I_{24} \geq 95\%$ a $\leq 97\%$) alebo neodpovedajúci (inhibícia ako zlyhanie liečby: $I_{24} < 95\%$) (tabuľka 4).

Tabuľka 4 uvádza súhrn odpovedí účastníkov na ASA po 8-dňovom perorálnom podaní produktu FDC (testovaný liek – podávaný dvakrát denne) a súbežnom podávaní tikagreloru (dvakrát denne) a kyseliny acetylsalicylovej (100 mg raz denne) na základe kategórií inhibície náhradného markera TxB_2 .

Tabuľka 4 – Súhrn odpovedí účastníkov na 8. deň po opakovanom podaní dávok – farmakodynamická populácia (PAO P8-766)

	Liečba			
	Liečba-3 (testovaná) N = 40		Liečba-4 (referenčná) N = 42	
Odpoveď	n	(%)	n	(%)
Účastníci s odpoveďou ($I_{24} > 97\%$)	39	97,50	41*	100,00
Účastníci s neúplnou odpoveďou ($I_{24} \geq 95\%$ a $\leq 97\%$)	0	0,00	0	0,00
Účastníci bez odpovede ($I_{24} < 95\%$)	1	2,50	0	0,00

Po 8 dňoch liečby všetci účastníci (100 %) odpovedali na referenčný liek ($I_{24} > 97\%$) a 39 zo 40 osôb (97,50 %) odpovedalo na testovaný liek ($I_{24} > 97\%$), čo naznačuje ekvivalentný stupeň inhibície medzi testovanými a referenčnými prípravkami (pozri tabuľku 4).

Ukázalo sa, že Igzelym Duo má podobný terapeutický účinok, pokiaľ ide o prevenciu aterotombotických príhod (prostredníctvom náhradného markera TxB_2), v porovnaní so štandardnou liečbou, t. j. súbežným podávaním tikagreloru a ASA, a to aj napriek rozdielu v dávkovaní zložky ASA (dvakrát denne oproti raz denne).

Tikagrelor

Klinické dôkazy o účinnosti a bezpečnosti tikagreloru sú odvodené zo skúšania fázy 3:

- Štúdia PLATO [*PLATelet Inhibition and Patient Outcomes*], porovnanie tikagreloru s klopidogrelom, obe podávané v kombinácii s ASA a inou štandardnou liečbou.

Štúdia PLATO (akútny koronárny syndróm)

Štúdia PLATO zahŕňala 18 624 pacientov, ktorí boli prijatí do 24 hodín od nástupu príznakov nestabilnej anginy pectoris (*unstable angina*, UA), infarktu myokardu bez elevácie ST (*non-ST elevation myocardial infarction*, NSTEMI) alebo infarktu myokardu s eleváciou ST (*ST elevation myocardial infarction*, STEMI) a spočiatku boli liečení medikamentózne alebo perkutánou koronárnou intervenciou (PCI) alebo CABG.

Klinická účinnosť

Pri dennom podávaní ASA preukázal tikagrelor 90 mg dvakrát denne nadradenosť oproti 75 mg klopidoogrelu denne v prevencii výskytu združeného cieľového ukazovateľa KV úmrtia, IM alebo cievnej mozgovej príhody, pričom rozdiel bol spôsobený KV smrťou a IM. Pacienti dostávali nasycovaciu dávku 300 mg klopidoogrelu (prípadne 600 mg, ak mali PCI) alebo 180 mg tikagreloru.

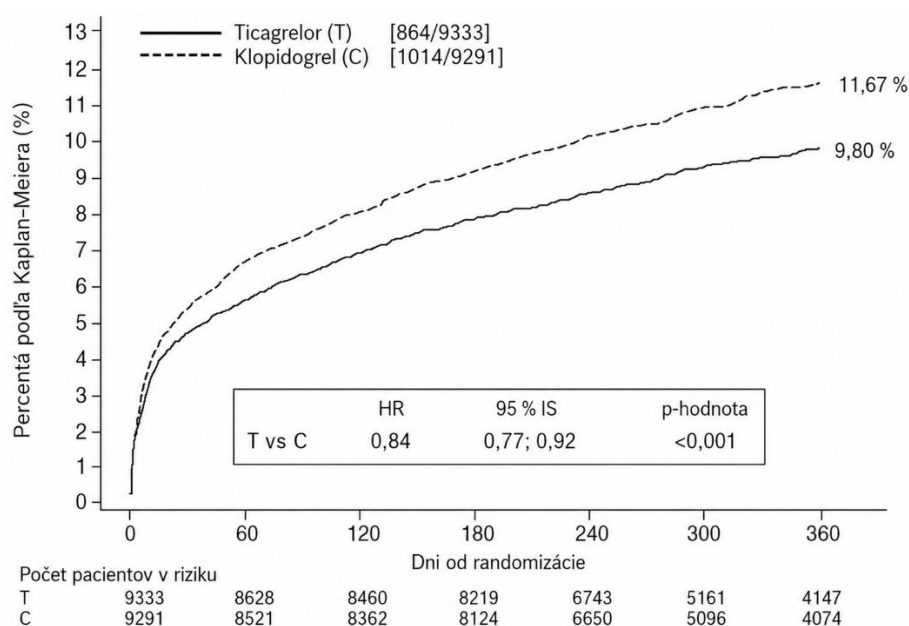
Výsledok sa objavil skoro (zníženie absolútneho rizika [*absolute risk reduction*, ARR] 0,6 % a zníženie relatívneho rizika [*relative risk reduction*, RRR] o 12 % po 30 dňoch), s konštantným liečebným účinkom počas celého 12-mesačného obdobia, čo prinieslo ARR 1,9 % ročne s RRR 16 %. To naznačuje, že je vhodné liečiť pacientov tikagrelorom 90 mg dvakrát denne počas 12 mesiacov (pozri časť 4.2). Liečba 54 pacientov s AKS tikagrelorom namiesto klopidoogrelu zabráni 1 aterosbotickej príhode; liečba 91 pacientov zabráni 1 KV úmrtiu (pozri obrázok 1 a tabuľku 3).

Účinok liečby tikagrelorom v porovnaní s klopidoogrelom sa zdá byť ako konzistentný v rámci rôznych podskupín pacientov, vrátane členenia podľa hmotnosti, pohlavia, diabetu mellitus v anamnéze, prechodného ischemického záchvatu alebo nehemoragickej cievnej mozgovej príhody alebo revaskularizácie, súbežnej liečby zahŕňajúcej liečbu heparínmi, inhibítormi GpIIb/IIIa a inhibítormi protónovej pumpy (pozri časť 4.5), finálnej diagnózy príhody (STEMI, NSTEMI alebo UA) a zámeru liečebného postupu pri randomizácii (invazívny alebo medikamentózný).

Pozorovala sa slabo významná liečebná interakcia s oblasťou, pri ktorej pomer rizika (*hazard ratio*, HR) pre primárny koncový ukazovateľ uprednostňuje tikagrelor vo zvyšku sveta, ale klopidoogrel v Severnej Amerike, čo predstavovalo približne 10 % celkovej skúmanej populácie (p-hodnota interakcie = 0,045). Prieskumné analýzy naznačujú možnú súvislosť s dávkou ASA tak, že sa pozorovala znížená účinnosť tikagreloru so zvyšujúcimi sa dávkami ASA. Chronické denné dávky ASA pri podávaní s tikagrelorom majú byť v rozmedzí 75 – 150 mg (pozri časti 4.2 a 4.4).

Obrázok 1 znázorňuje odhad rizika prvého výskytu akejkoľvek udalosti pri združenom koncovom ukazovateli účinnosti.

Obrázok 1 – Analýza primárneho klinického združeného koncového ukazovateľa KV úmrtia, IM a cievnej mozgovej príhody (štúdia PLATO)



Tikagrelor v porovnaní s klopidoogrelom znížil výskyt primárneho združeného koncového ukazovateľa rovnako u pacientov s UA/NSTEMI ako aj u pacientov so STEMI (tabuľka 5). Preto sa tikagrelor 90 mg podávaný dvakrát denne spolu s nízkou dávkou ASA môže používať u pacientov s AKS (nestabilná angina pectoris, infarkt myokardu bez elevácie ST segmentu [NSTEMI] alebo infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu [STEMI]); vrátane pacientov, ktorí dostávajú medikamentóznou

liečbu a pacientov, u ktorých sa vykonala perkutánna koronárna intervencia (PCI) alebo koronárny artériový bypass (CABG).

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

	tikagrelor 90 mg dvakrát denne (% pacientov s udalosťou) N = 9 333	klopidogrel 75 mg jedenkrát denne (% pacientov s udalosťou) N = 9 291	ARR^a (%/rok)	RRR^a (%) (95 % IS)	p-hodnota
KV smrť/IM (s vylúčením tichého IM) alebo cievna mozgová príhoda	9,3	10,9	1,9	16 (8; 23)	0,0003
So zámerom invazívneho zákroku	8,5	10,0	1,7	16 (6; 25)	0,0025
So zámerom medikamentózne liečby	11,3	13,2	2,3	15 (0,3; 27)	0,0444 ^d
KV smrť	3,8	4,8	1,1	21 (9; 31)	0,0013
IM (s vylúčením tichého IM) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5; 25)	0,0045
Cievna mozgová príhoda	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52; 9)	0,2249
Úmrtnosť zo všetkých príčin, IM (s vylúčením tichého IM) alebo cievna mozgová príhoda	9,7	11,5	2,1	16 (8; 23)	0,0001
KV smrť, IM celkovo, cievna mozgová príhoda, SRI, RI, TIA alebo iná ATE ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5; 19)	0,0006
Úmrtnosť zo všetkých príčin	4,3	5,4	1,4	22 (11; 31)	0,0003 ^d
Definitívna trombóza stentu	1,2	1,7	0,6	32 (8; 49)	0,0123 ^d

^a ARR = zníženie absolútneho rizika (*absolute risk reduction*); RRR = zníženie relatívneho rizika (*relative risk reduction*) = $(1 - \text{pomer rizika}) \times 100 \%$. Hodnoty s negatívnym RRR naznačujú zvýšenie relatívneho rizika.

^b S vylúčením tichého IM.

^c SRI = ťažká rekurentná ischémia (*serious recurrent ischaemia*); RI = rekurentná ischémia (*recurrent ischaemia*); TIA = prechodný ischemický záchvat (*transient ischaemic attack*); ATE = arteriálna trombotická príhoda (*arterial thrombotic event*). IM celkovo zahŕňa tichý IM, s dátumom udalosti určeným ako dátum, kedy bol zistený.

^d Nominálna hladina významnosti (*significance value*); všetky ostatné sú formálne štatisticky významné podľa vopred definovaného hierarchického testovania.

Genetická podštúdia štúdie PLATO

Genotypizáciou CYP2C19 a ABCB1 u 10 285 pacientov v štúdií PLATO sa zistili súvislosti medzi skupinami genotypu a výsledkami štúdie PLATO. Lepší účinok tikagreloru oproti klopidoogrelu v znížení výskytu závažných KV príhod nebol významne ovplyvnený genotypom CYP2C19 alebo ABCB1 pacienta. Podobne ako v celkovej štúdií PLATO sa celkový výskyt veľkých krvácaní podľa definície PLATO pri tikagrelor a klopidoogrele neodlišoval, bez ohľadu na genotyp CYP2C19 alebo ABCB1. Výskyt veľkých krvácaní podľa definície PLATO nesúvisiacich s CABG bol pri tikagrelor v porovnaní s klopidoogrelom zvýšený u pacientov s jednou alebo viacerými nefunkčnými alelami CYP2C19, ale podobný ako pri klopidoogrele u pacientov bez nefunkčnej alely.

Združený ukazovateľ účinnosti a bezpečnosti

Združený ukazovateľ účinnosti a bezpečnosti (KV smrť, IM, cievná mozgová príhoda alebo veľké krvácanie definované podľa PLATO celkovo) naznačuje, že prínos účinnosti tikagreloru v porovnaní s klopidoogrelom nie je kompenzovaný udalosťami súvisiacimi s veľkým krvácaním (ARR 1,4 %, RRR 8 %, HR 0,92; $p = 0,0257$) počas 12 mesiacov od AKS.

Klinická bezpečnosť

Podštúdia s Holterovým monitorovaním:

Na sledovanie výskytu ventrikulárnych páуз a iných epizód arytmií počas štúdie PLATO skúšajúci vykonali Holterovo monitorovanie u podskupiny takmer 3 000 pacientov, z ktorých približne 2 000 malo záznam aj v akútnej fáze AKS aj po jednom mesiaci. Primárnym sledovaným ukazovateľom bol výskyt ventrikulárnych páуз ≥ 3 sekundy. Ventrikulárne pauzy sa u pacientov v akútnej fáze vyskytovali častejšie pri tikagrelor (6,0 %) ako pri klopidoogrele (3,5 %); a po 1 mesiaci to bolo 2,2 % pri tikagrelor a 1,6 % pri klopidoogrele (pozri časť 4.4). Nárast výskytu ventrikulárnych páуз v akútnej fáze AKS bol v skupine s tikagrelorom výraznejší u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním (CHF) v anamnéze (9,2 % oproti 5,4 % u pacientov bez CHF v anamnéze; v skupine s klopidoogrelom to bolo 4,0 % u pacientov s CHF v anamnéze oproti 3,6 % u pacientov bez CHF v anamnéze). Tento rozdiel sa po 1 mesiaci nevyskytoval: 2,0 % oproti 2,1 % pri tikagrelor pre pacientov s CHF a bez CHF v anamnéze a 3,8 % oproti 1,4 % pri klopidoogrele. Tento rozdiel nesúvisel so žiadnymi nežiaducimi klinickými dôsledkami (vrátane zavedenia kardiostimulátora) v tejto populácii pacientov.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Igzelym Duo vo všetkých podskupinách pediatickej populácie s akútnym koronárnym syndrómom (AKS) (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

Kyselina acetylsalicylová

Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže inhibovať účinok nízkych dávok kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu krvných doštičiek, ak sa podávajú súbežne.

V jednej štúdií, keď sa jednorazová dávka ibuprofenu 400 mg užila do 8 hodín pred podaním alebo do 30 minút po podaní kyseliny acetylsalicylovej s okamžitým uvoľnením (81 mg), došlo k zníženému účinku kyseliny acetylsalicylovej na tvorbu tromboxánu alebo agregáciu krvných doštičiek.

Obmedzenia týchto údajov a neistoty týkajúce sa extrapolácie údajov *ex vivo* na klinickú situáciu však naznačujú, že nemožno urobiť žiadne jednoznačné závery o pravidelnom užívaní ibuprofenu a pri príležitostnom užívaní ibuprofenu sa nepovažuje za pravdepodobný žiadny klinicky významný účinok.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Jednorazová a viacnásobná skrížená štúdia hodnotila farmakokinetiku a farmakodynamiku Igzelymu Duo užívaného dvakrát denne v porovnaní s jednotlivými tabletami 90 mg tikagreloru užívaného dvakrát denne a 100 mg kyseliny acetylsalicylovej užívanej jedenkrát denne u zdravých osôb a u osôb s obezitou (pozri časť 5.1).

Štúdia preukázala, že farmakokinetika jednorazovej dávky tikagrelorovej zložky Igzelymu Duo 90 mg/50 mg tvrdých kapsúl je bioekvivalentná s tikagrelorom podávaným súbežne s kyselinou

acetylsalicylovou (ASA) ako samostatnými liekmi. Ekvivalencia FD medzi Igzelymom Duo a jednotlivou tabletou kyseliny acetylsalicylovej podávanou súbežne s tikagrelorom je uvedená v časti 5.1.

Nasledujúce informácie odrážajú farmakokinetické vlastnosti jednotlivých liečiv Igzelymu Duo.

Tikagrelor vykazuje lineárnu farmakokinetiku a expozícia tikagreloru a aktívnemu metabolitu (AR-C124910XX) je približne úmerná dávke až do 1 260 mg.

Absorpcia

Tikagrelor

Absorpcia tikagreloru je rýchla s mediánom t_{max} približne 1,5 hodiny. Tvorba hlavného cirkulujúceho metabolitu AR-C124910XX (tiež aktívneho) z tikagreloru je rýchla s mediánom t_{max} približne 2,5 hodiny. Po perorálnej jednorazovej dávke tikagreloru 90 mg nalačno u zdravých osôb je C_{max} 529 ng/ml a AUC 3 451 ng*h/ml. Podiel metabolitu a pôvodnej zlúčeniny je 0,28 pre C_{max} a 0,42 pre AUC. Farmakokinetika tikagreloru a AR-C124910XX u pacientov s IM v anamnéze bola vo všeobecnosti podobná ako u populácie s AKS.

Priemerná absolútna biologická dostupnosť tikagreloru sa odhaduje na 36 %. Príjem jedla s vysokým obsahom tuku viedlo k 21 % zvýšeniu AUC tikagreloru a 22 % zníženiu C_{max} aktívneho metabolitu, ale nemalo žiadny vplyv na C_{max} tikagreloru ani AUC aktívneho metabolitu. Tieto malé zmeny sa považujú za minimálne klinicky významné, preto sa tikagrelor môže podávať s jedlom alebo bez jedla. Tikagrelor ako aj aktívny metabolit sú substráty P-gp.

Tikagrelor, vo forme rozdrvených tabliet zmiešaných s vodou, podávaný perorálne alebo nazogastrickou sondou do žalúdka, má porovnateľnú biologickú dostupnosť ako celé tablety, pokiaľ ide o AUC a C_{max} pre tikagrelor a aktívny metabolit. Počiatočná expozícia (0,5 a 1 hodinu po podaní dávky) z rozdrvených tabliet tikagreloru zmiešaných s vodou bola vyššia v porovnaní s celými tabletami, pričom neskôr (o 2 až 48 hodín) bol koncentračný profil vo všeobecnosti identický.

Kyselina acetylsalicylová

Po perorálnom podaní sa kyselina acetylsalicylová rýchlo vstrebáva z gastrointestinálneho traktu. Významná časť dávky je však hydrolyzovaná na kyselinu salicylovú už v črevnej stene počas absorpčného procesu.

Distribúcia

Tikagrelor

Distribučný objem tikagreloru v rovnovážnom stave je 87,5 l. Tikagrelor a aktívny metabolit sa vo veľkej miere viažu na bielkoviny ľudskej plazmy (> 99,0 %).

Kyselina acetylsalicylová

Kyselina acetylsalicylová, ako aj hlavný metabolit kyselina salicylová, sa vo veľkej miere viažu na plazmatické proteíny, predovšetkým albumín, a rýchlo sa distribuujú do všetkých častí tela. Maximálna plazmatická koncentrácia sa dosiahne po 0,3 – 2 hodinách (celkový salicylát). Distribučný objem kyseliny acetylsalicylovej je cca 0,16 l/kg telesnej hmotnosti.

Biotransformácia

Tikagrelor

CYP3A4 je hlavný enzým zodpovedný za metabolizmus tikagreloru a tvorbu aktívneho metabolitu a ich interakcie s inými substrátmi CYP3A sú v rozmedzí od aktivácie až po inhibíciu. Hlavným metabolitom tikagreloru je AR-C124910XX, ktorý je tiež účinný na základe dôkazu jeho väzby na doštičkový receptor P2Y₁₂ pre ADP v podmienkach *in vitro*. Systémová expozícia aktívneho metabolitu je približne 30 – 40 % expozície získanej pre tikagrelor.

Kyselina acetylsalicylová

Kyselina acetylsalicylová sa rýchlo metabolizuje na kyselinu salicylovú s polčasom 15 – 30 minút. Kyselina salicylová sa následne prevažne premieňa na konjugát glycinu a kyseliny glukurónovej. Kinetika eliminácie kyseliny salicylovej závisí od dávky, pretože metabolizmus je obmedzený kapacitou pečňových enzýmov. Preto sa polčas eliminácie líši a pri podaní nízkych dávok (75 mg – 160 mg) je 2 – 3 hodiny.

Eliminácia

Tikagrelor

Primárnou cestou eliminácie tikagreloru je metabolizmus v pečeni. Pri podaní rádioizotopom označeného tikagreloru je priemerná miera vylučovania rádioaktivity približne 84 % rádioizotopom značenej dávky (57,8 % v stolici, 26,5 % v moči). Detegované množstvá tikagreloru a aktívneho metabolitu v moči boli v oboch prípadoch menšie ako 1 % dávky. Primárna cesta eliminácie aktívneho metabolitu je s najväčšou pravdepodobnosťou prostredníctvom žľčovej sekrécie. Priemerná hodnota $t_{1/2}$ bola približne 7 hodín pre tikagrelor a 8,5 hodiny pre aktívny metabolit.

Kyselina acetylsalicylová

Kyselina salicylová a jej metabolity sa vylučujú prevažne obličkami.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších (≥ 75 rokov) pacientov s AKS bola podľa populačnej farmakokinetickej analýzy pozorovaná vyššia expozícia tikagreloru (približne o 25 % pre $C_{\max}$ aj AUC) a jeho aktívneho metabolitu v porovnaní s mladšími pacientmi. Tieto rozdiely sa nepovažujú za klinicky významné (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje o deťoch s AKS alebo s anamnézou IM, ktoré užívali Igzelym Duo alebo tikagrelor.

Pohlavie

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

Porucha funkcie obličiek

Expozícia tikagreloru bola približne o 20 % nižšia a expozícia aktívnemu metabolitu bola približne o 17 % vyššia u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek.

U pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek na hemodialýze bola AUC a $C_{\max}$ tikagreloru podávaná 90 mg v deň bez dialýzy o 38 % a 51 % vyššia v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek. Podobné zvýšenie expozície sa pozorovalo pri podaní tikagreloru bezprostredne pred dialýzou (49 % a 61 %, v uvedenom poradí), čo ukazuje, že tikagrelor nie je dialyzovateľný. Expozícia aktívnemu metabolitu sa zvýšila v menšej miere (AUC 13 – 14 % a $C_{\max}$ 17 – 36 %). Účinok tikagreloru na inhibíciu agregácie krvných doštičiek (IPA) bol nezávislý od dialýzy u pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek a podobný ako u osôb s normálnou funkciou obličiek (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

$C_{\max}$ a AUC tikagreloru boli o 12 % a o 23 % vyššie u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými osobami, avšak IPA účinok tikagreloru bol medzi týmito dvoma skupinami podobný. U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. Tikagrelor sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene a u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje. U pacientov, ktorí mali na začiatku stredne závažné alebo závažné zvýšenie jednej alebo viacerých hodnôt

pečeňových testov, boli plazmatické koncentrácie tikagreloru v priemere podobné alebo mierne vyššie v porovnaní s pacientmi bez počiatočného zvýšenia týchto hodnôt. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa neodporúča žiadna úprava dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

Etnická príslušnosť

Pacienti ázijského pôvodu majú o 39 % vyššiu priemernú biologickú dostupnosť v porovnaní s belochmi. Pacienti, ktorí sa sami identifikovali ako černosi, mali v klinických farmakologických štúdiách o 18 % nižšiu biologickú dostupnosť tikagreloru v porovnaní s belochmi, u Japoncov bola expozícia tikagreloru ($C_{\max}$ a AUC) približne o 40 % vyššia (alebo o 20 % vyššia po zohľadnení telesnej hmotnosti) ako u belochov. Expozícia u pacientov, ktorí si uviedli hispánsky alebo latinskoamerický pôvod, bola podobná ako u belochov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Tikagrelor

Predklinické údaje o tikagreloru a jeho hlavnom metabolite nepreukázali neprijateľné riziko nežiaducich účinkov u ľudí na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity jednorazovom a opakovanom podávaní a genotoxického potenciálu.

Pri klinicky relevantných expozičných hladinách sa pozorovalo gastrointestinálne podráždenie u niekoľkých druhov zvierat (pozri časť 4.8).

Pri vysokých dávkach tikagreloru sa u samíc potkanov preukázal zvýšený výskyt nádorov maternice (adenokarcinómov) a zvýšený výskyt hepatálnych adenómov. Mechanizmom vzniku nádorov maternice je pravdepodobne hormonálna nerovnováha, ktorá u potkanov môže viesť k nádorom. Mechanizmom vzniku hepatálnych adenómov je pravdepodobne spôsobený indukciou enzýmu špecifického pre hlodavce v pečeni. Preto sa zistenia o karcinogenite považujú za pravdepodobne nerelevantné pre ľudí.

U potkanov sa pozorovali menšie vývojové anomálie pri dávke toxickej pre matku (bezpečnostný pomer 5,1). U králikov sa pozorovalo mierne oneskorenie dozrievania pečene a vývoja skeletu u plodov samíc pri vysokých dávkach bez preukázania materskej toxicity (bezpečnostný pomer 4,5).

Štúdie na potkanoch a králikoch preukázali reprodukčnú toxicitu s mierne zníženým nárastom telesnej hmotnosti samíc a zníženou životaschopnosťou a pôrodnou hmotnosťou mláďat s oneskoreným rastom. Tikagrelor vyvolal nepravidelné cykly (väčšinou predĺžené cykly) u samíc potkanov, ale neovplyvnil celkovú fertilitu u samcov a samíc potkanov. Farmakokinetické štúdie vykonané s rádioaktívne označeným tikagrelorom preukázali, že pôvodná zlúčenina a jej metabolity sa vylučujú do mlieka potkanov (pozri časť 4.6).

Kyselina acetylsalicylová

Predklinický bezpečnostný profil kyseliny acetylsalicylovej je dobre zdokumentovaný.

V experimentálnych štúdiách na zvieratách salicyláty nepreukázali žiadne iné poškodenie orgánov ako poškodenie obličiek. V štúdiách na potkanoch sa pozorovala fetotoxicita a teratogénne účinky kyseliny acetylsalicylovej v dávkach toxických pre matku. Klinický význam nie je známy, pretože dávky používané v predklinických štúdiách sú oveľa vyššie (aspoň 7-krát) ako maximálne odporúčané dávky v cielených kardiovaskulárnych indikáciách.

Kyselina acetylsalicylová bola rozsiahlo skúmaná s ohľadom na mutagénne a karcinogénne účinky. Výsledky ako celok nevykazujú žiadne relevantné prejavy akýchkoľvek mutagénnych alebo karcinogénnych účinkov v štúdiách na myšiach a potkanoch.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsúl

manitol (E421)
dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého
kukuričný škrob
predželatinovaný škrob (kukuričný)
mastenec (E553b)
stearyl-fumarát sodný

Obal kapsuly

oxid titaničitý (E171)
čistená voda
želatína

Čierny potlačový atrament

šlak (E904)
čierny oxid železitý (E172)
hydroxid draselný (E525)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Hliníkové-OPA/Al/PVC blistre:
21 mesiacov

HDPE fľaše:
21 mesiacov

Čas použiteľnosti po prvom otvorení

Tento liek sa má spotrebovať do 6 mesiacov od prvého otvorenia fľaše.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Hliníkové-OPA/Al/PVC blistre:
Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

HDPE fľaše:
Uchovávajúte pri teplote do 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatule obsahujúce 30, 56, 60 alebo viacnásobné balenie 168 (3 balenia po 56) alebo viacnásobné balenie 200 (4 balenia po 50) tvrdých kapsúl v hliníkových-OPA/Al/PVC blistroch.
Škatule obsahujúce 28 × 1 tvrdú kapsulu, 56 × 1 tvrdú kapsulu alebo viacnásobné balenie 168 × 1 (3 balenia po 56 × 1) tvrdú kapsulu v perforovaných hliníkových-OPA/Al/PVC blistroch s jednotlivými dávkami.

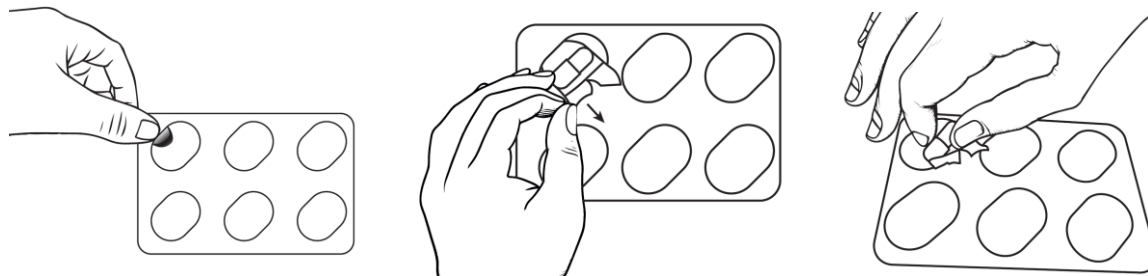
HDPE fľaše s vložkami obsahujúcimi silikagél, ktoré absorbujú vlhkosť, a s detským bezpečnostným uzáverom z PP obsahujúce 180 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

Kapsula sa má opatrne vybrať z blistra po odtrhnutí hliníkovej fólie pri okraji vrečka na spodnej strane blistra, ako je znázornené na obrázkoch nižšie.



7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatris Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

16/0163/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. máj 2026

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2026