

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Igzelym Duo 90 mg/50 mg tvrdé tobolky

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka).

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

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

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

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Léčba přípravkem Igzelym Duo se jednorázovou úvodní dávkou tikagreloru/kyseliny acetylsalicylové 180 mg/100 mg (dvě tobolky přípravku Igzelym Duo) a dále se pokračuje jednou tobolkou přípravku Igzelym Duo dvakrát denně. U pacientů s ACS se doporučuje pokračovat v podávání přípravku Igzelym Duo dvakrát denně po dobu 12 měsíců, pokud není přerušeno léčení klinicky indikováno (viz bod 5.1).

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

##### Vynechání dávky

Je třeba předcházet vynechání dávky. Pokud pacient vynechá dávku přípravku Igzelym Duo, užije tobolku (další dávku) v pravidelném čase.

##### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti*

U starších pacientů není nutné uprava dávky (viz bod 5.2). Obecně má být přípravek Igzelym Duo u starších pacientů používán s opatrností, protože jsou náchylnější k nežádoucím účinkům. Pokud není přítomno těžké poruchy funkce ledvin nebo jater, doporučuje se obvyklá dávka pro dospělé (viz body 4.3 a 4.4). Léčba má být pravidelně kontrolována.

### *Porucha funkce ledvin*

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

### *Porucha funkce jater*

Přípravek Igzelym Duo nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, a proto je u těchto pacientů kontraindikován (viz bod 4.3). U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater jsou dostupné pouze omezené informace. Úprava dávky se nedoporučuje, ale přípravek Igzelym Duo má být používán s opatrností (viz body 4.4 a 5.2). U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Igzelym Duo u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena.

### Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Igzelym Duo lze podávat s jídlem nebo bez jídla.

U pacientů, kteří nejsou schopni polykat celé tobolky, lze tobolky otevřít a jejich obsah ihned před podáním rozdrtit a smíchat s polovinou sklenice vody. Směs se podá perorálně. Sklenice se poté vypláchne další polovinou sklenice vody, která se má rovněž vypít.

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivé látky, salicyláty nebo inhibitory syntézy prostaglandinů (např. u některých pacientů s astmatem, u nichž může dojít k záchvatu nebo kolapsu), nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 (viz bod 4.8).
- Aktivní patologické krvácení.
- Aktivní nebo opakovaně se vyskytující peptický vřed a/nebo gastrické/intestinální krvácení, nebo jiný typ krvácení, jako např. cerebrovaskulární hemoragie (viz bod 4.8).
- Hemoragická diatéza; poruchy koagulace, jako je hemofilie a trombocytopenie.
- Těžká porucha funkce jater (viz body 4.2, 4.4 a 5.2).
- Těžká porucha funkce ledvin (viz body 4.2, 4.4 a 5.2).
- Dna.
- Současné podávání přípravku Igzelym Duo se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, klarithromycin, nefazodon, ritonavir a atazanavir), protože může dojít k výraznému zvýšení expozice tikagreloru (viz bod 4.5).
- Methotrexát podávaný v dávkách >15 mg/týden (viz bod 4.5).

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

### Riziko krvácení

Použití přípravku Igzelym Duo u pacientů se známým zvýšeným rizikem krvácení je třeba zvážit přínos z hlediska prevence atherotrombotických příhod (viz body 4.8 a 5.1). Pokud je to klinicky indikováno, má být přípravek Igzelym Duo používán s opatrností u následujících skupin pacientů:

- Pacienti s tendencí ke krvácení (např. v důsledku nedávného traumatu, nedávného chirurgického zákroku, poruch srážlivosti krve, aktivního nebo nedávného gastrointestinálního krvácení) nebo u pacientů se zvýšeným rizikem traumatu. Použití přípravku Igzelym Duo je kontraindikováno u pacientů s aktivním patologickým krvácením, u pacientů s anamnézou intrakraniálního krvácení a u pacientů s těžkou jaterní insuficiencí (viz bod 4.3).
- Pacienti během nebo po operačních zákrocích (i u drobných zákroců, např. extrakce zubu), protože je zde zvýšené riziko krvácení. Přípravek se má používat s opatrností před chirurgickým zákrokem, včetně extrakce zubu. Může být nezbytné dočasné přerušení léčby.
- Pacienti s menoragií, kdy může dojít ke zvýšení menstruačního krvácení.
- Pacienti současně užívající léčivé přípravky, které mohou zvýšit riziko krvácení (např. nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drugs) perorální

antikoagulancia a/nebo fibrinolytika) do 24 hodin před nebo po podání přípravku Igzelym Duo.

- Současné užívání přípravku Igzelym Duo s jinými léčivy ovlivňujícími hemostázu (tj. antikoagulancia jako warfarin, trombololytika, antiagregační látky, protizánětlivé léky a selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) se nedoporučuje, pokud není striktně indikováno, jelikož může zvýšit riziko krvácení (viz bod 4.5). Pokud se nelze kombinaci vyhnout, doporučuje se pečlivé sledování příznaků krvácení.

Ve dvou randomizovaných kontrolovaných studiích (TICO a TWILIGHT) u pacientů s ACS, kteří podstoupili PCI výkon se stentem uvolňujícím léčivo, bylo prokázáno, že přerušeni léčby ASA po 3 měsících duální antiagregační léčby tikagrelor a ASA (*DAPT, dual antiplatelet therapy*) a pokračování v léčbě tikagrelor a ASA jako jedinou antiagregační léčbou (*SAPT, single antiplatelet therapy*) po dobu 9 a 12 měsíců, v uvedeném pořadí, snižuje riziko krvácení bez pozorovaného zvýšení rizika závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (*MACE, major adverse cardiovascular events*) ve srovnání s pokračující léčbou DAPT. Rozhodnutí o ukončení léčby ASA po 3 měsících a pokračování v léčbě tikagrelor a ASA jako jedinou antiagregační léčbou po dobu 9 měsíců u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení má být založeno na klinickém úsudku, který zvažuje riziko krvácení oproti riziku trombotických příhod (viz bod 4.2).

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

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

Pacienti musí informovat svého lékaře o jakýchkoli neobvyklých příznacích krvácení. V případě výskytu gastrointestinálního krvácení nebo vředů je třeba léčbu ukončit.

#### Chirurgická léčba

Pacienti mají být poučeni, aby před plánovaným chirurgickým výkonem a před zahájením užívání jakéhokoli nového léčivého přípravku informovali svého lékaře nebo zubního lékaře o tom, že užívají přípravek Igzelym Duo.

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

#### Pacienti s anamnézou ischemické cévní mozkové příhody

Pacienti s ACS a předchozí ischemickou cévní mozkovou příhodou mohou být léčeni tikagrelor po dobu až 12 měsíců (dle studie PLATO).

#### Porucha funkce jater

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

Zkušenosti s použitím tikagreloru u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater jsou omezené (viz body 4.2 a 5.2), proto by měl být přípravek Igzelym Duo u těchto pacientů podáván s opatrností. U pacientů s mírnou až středně těžkou jaterní insuficiencí je potřeba pravidelně provádět jaterní testy.

#### Porucha funkce ledvin

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

Přípravek Igzelym Duo je třeba podávat s opatrností u pacientů se středně těžkou renální insuficiencí nebo u dehydratovaných pacientů, neboť použití NSAID může vést ke zhoršení renálních funkcí.

#### Pacienti s rizikem bradykardických příhod

Holterovo monitorování EKG prokázalo zvýšenou frekvenci většinou asymptomatických komorových pauz během léčby tikagrelorom ve srovnání s klopidogrelem. Pacienti s vyšším rizikem bradykardických příhod (např. pacienti bez kardiostimulátoru se sick sinus syndromem, s AV blokem 2. nebo 3. stupně nebo synkopou související s bradykardií) byli ze studií hodnotících bezpečnost a účinnost tikagreloru vyloučeni. Vzhledem k omezené klinické zkušenosti je nutná opatrnost při použití přípravku Igzelym Duo u těchto pacientů (viz bod 5.1).

Opatrnosti je zapotřebí rovněž při současném podávání přípravku Igzelym Duo s léčivými přípravky, o nichž je známo, že mohou vyvolávat bradykardii. Ve studii PLATO však nebyly pozorovány klinicky významné nežádoucí účinky při současném podávání s jedním nebo více léčivými přípravky snižujícími srdeční frekvenci (např. beta-blokátory – 96 %, blokátory kalciových kanálů diltiazem a verapamil – 33 %, digoxin – 4 %) (viz bod 4.5).

V podstudii PLATO s Holterem byl u pacientů užívajících tikagrelor během akutní fáze ACS pozorován častější výskyt komorových pauz  $\geq 3$  sekundy než u pacientů užívajících klopidogrel. U pacientů s chronickým srdečním selháním (*CHF, chronic heart failure*) bylo toto zvýšení výskytu výraznější než v celé studijní populaci během akutní fáze ACS, avšak ne po jednom měsíci léčby tikagrelorom, ani ve srovnání s klopidogrelem. Tento rozdíl nebyl spojen s žádnými nepříznivými klinickými následky (včetně synkopy nebo implantace kardiostimulátoru) (viz bod 5.1).

Bradyarytmie a atrioventrikulární bloky byly hlášeny v rámci peregistračního sledování u pacientů užívajících tikagrelor (viz bod 4.8), především u pacientů s ACS, kde může být přítomna ischemie myokardu a současně podávané léky snižující srdeční frekvenci nebo ovlivňující srdeční vedení jako možné matoucí faktory. Klinický stav pacienta a současná medikace mají být zhodnoceny jako možné příčiny před úpravou léčby.

#### Pacienti s hypertenzí, anamnézou žaludečního nebo duodenálního vředu, hemoragickými příhodami nebo léčením antikoagulační terapií

Přípravek Igzelym Duo je třeba podávat s opatrností u pacientů s hypertenzí, s anamnézou žaludečních nebo duodenálních vředů, krvácivými příhodami, nebo u pacientů léčených antikoagulancii.

#### Hypersenzitivita

Kyselina acetylsalicylová může vyvolat bronchospasmus, astmatický záchvat nebo jiné reakce hypersenzitivity. Mezi rizikové faktory patří již existující astma, senná rýma, nosní polypy nebo chronické respirační onemocnění. Totéž platí pro pacienty, kteří vykazují přecitlivělost na jiné látky (např. ve formě kožních reakcí, svědění nebo kopřivky).

#### Kožní reakce

Závažné kožní reakce, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu, byly vzácně hlášeny v souvislosti s užíváním kyseliny acetylsalicylové (viz bod 4.8). Při prvním výskytu kožní vyrážky, lézí sliznic nebo jakýchkoli jiných příznaků přecitlivělosti je třeba léčbu přípravkem Igzelym Duo přerušit.

#### Dyspnoe

U pacientů léčených tikagrelorom byla hlášena dyspnoe. Dyspnoe je obvykle mírná až středně závažná a často odezní bez nutnosti přerušení léčby. U pacientů s astmatem nebo chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) může být absolutní riziko výskytu dyspnoe při léčbě přípravkem Igzelym Duo zvýšené. U pacientů s anamnézou astmatu a/nebo CHOPN je třeba přípravek Igzelym Duo podávat s opatrností. Mechanismus vzniku dyspnoe nebyl objasněn. Pokud pacient udává nově vzniklou, prodlouženou nebo zhoršující se dyspnoe, je třeba provést důkladné vyšetření. V případě, že pacient dušnost netoleruje, je nutné léčbu přípravkem Igzelym Duo ukončit. Podrobnosti viz bod 4.8.

### Centrální spánková apnoe

V rámci peregistračního sledování byla u pacientů užívajících tikagrelor hlášena centrální spánková apnoe, včetně Cheyne-Stokesova dýchání. Při podezření na centrální spánkovou apnoe je třeba zvážit další klinické vyšetření.

### Zvýšení hladin kreatininu

Během léčby tikagrelorem může dojít ke zvýšení hladin kreatininu. Mechanismus nebyl objasněn. Renální funkce by měly být sledovány podle běžné klinické praxe. U pacientů s ACS se doporučuje zkontrolovat renální funkci rovněž jeden měsíc po zahájení léčby přípravkem Igzelym Duo, a to zejména u pacientů ve věku  $\geq 75$  let, pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů současně léčených blokátory receptoru pro angiotenzin II (ARB).

### Zvýšení hladin kyseliny močové

Během léčby tikagrelorem a kyselinou acetylsalicylovou může dojít k hyperurikémii (viz bod 4.8). Opatrnosti je třeba u pacientů s anamnézou hyperurikémie nebo dnaové artritidy. Jako preventivní opatření se nedoporučuje podávat přípravek Igzelym Duo u pacientů s urátovou nefropatií.

### Trombotická trombocytopenická purpura (TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura)

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) byla v souvislosti s tikagrelorem hlášena velmi vzácně. Je charakterizována trombocytopenií a mikroangiopatickou hemolytickou anémií v kombinaci s neurologickými nálezy, renální disfunkcí nebo horečkou. TTP je potenciálně život ohrožující stav vyžadující okamžitou léčbu, včetně plazmaferézy.

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

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

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

U pacientů s rozvinutou HIT, se má posoudit poměr přínosů a rizik při pokračování léčby přípravkem Igzelym Duo a je třeba zvážit protrombotický status HIT a zvýšené riziko krvácení při současném podávání antikoagulancií a přípravku Igzelym Duo.

### Starší pacienti

Starší pacienti jsou zvláště citliví na nežádoucí účinky NSAID, včetně kyseliny acetylsalicylové, zejména na gastrointestinální krvácení a perforaci, které mohou být fatální (viz bod 4.2). Při potřebě dlouhodobé léčby je doporučeno pravidelné klinické přehodnocování stavu pacienta.

### Předčasné přerušení léčby

Předčasné přerušení jakékoliv antiagregační léčby, včetně léčby přípravkem Igzelym Duo, může vést ke zvýšenému riziku kardiovaskulární mortality, infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody v důsledku základního onemocnění pacienta. Proto by se předčasnému přerušení léčby mělo vyvarovat.

### Sodík

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

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

Nebyla provedena žádná specifická studie interakcí s přípravkem Igzelym Duo. Jelikož přípravek Igzelym Duo obsahuje tikagrelor a kyselinu acetylsalicylovou, mohou se objevit jakékoli interakce známé pro tyto jednotlivé složky.

Tikagrelor je primárně substrátem CYP3A4 a mírným inhibítorem CYP3A4. Tikagrelor je zároveň substrátem P-glykoproteinu (P-gp) a slabým inhibítorem P-gp a může zvyšovat expozici substrátů P-gp. Tikagrelor je inhibítorem proteinu rezistentního na rakovinu prsu (BCRP).

### Účinky jiných léčiv a produktů na tikagrelor

#### Inhibitory CYP3A4

- Silné inhibitory CYP3A4 – Současné podání ketokonazolu s tikagrelorem vedlo ke zvýšení  $C_{max}$  tikagreloru 2,4násobně a AUC 7,3násobně.  $C_{max}$  aktivního metabolitu poklesla o 89 % a AUC o 56 %. Očekává se, že jiné silné inhibitory CYP3A4 (např. klarithromycin, nefazodon, ritonavir, atazanavir) budou mít podobný účinek, a proto je jejich současné podání s tikagrelorem kontraindikováno (viz bod 4.3).
- Středně silné inhibitory CYP3A4 – Současné podání diltiazemu zvýšilo  $C_{max}$  tikagreloru o 69 % a AUC 2,7násobně,  $C_{max}$  aktivního metabolitu klesla o 38 %, zatímco AUC zůstala nezměněna. Tikagrelor neměl vliv na plazmatické hladiny diltiazemu. Podobný účinek lze očekávat u dalších středně silných inhibitorů CYP3A4 (např. amprenavir, aprepitant, erytromycin, flukonazol), které lze s tikagrelorem podat.
- Grapefruitová šťáva – Při denní konzumaci většího množství grapefruitové šťávy (3x200 ml) došlo ke 2násobnému zvýšení expozice tikagreloru. Tato úroveň zvýšení expozice pravděpodobně nemá klinický význam u většiny pacientů.

#### Induktory CYP3A

Současné podání rifampicinu snížilo  $C_{max}$  a AUC tikagreloru o 73 %, resp. 86 %.  $C_{max}$  aktivního metabolitu zůstala nezměněna, AUC klesla o 46 %. Očekává se, že jiné induktory CYP3A (např. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital) rovněž sníží expozici tikagreloru. Kombinace tikagreloru se silnými induktory CYP3A může snížit účinnost léčby a jejich současné podávání s tikagrelorem se nedoporučuje.

#### Cyklosporin (inhibitor P-gp a CYP3A)

Současné podání cyklosporinu (600 mg) vedlo ke zvýšení  $C_{max}$  tikagreloru 2,3násobně a AUC 2,8násobně. U aktivního metabolitu se AUC zvýšila o 32 % a  $C_{max}$  klesla o 15 %.

Nejsou k dispozici údaje o současném podávání tikagreloru s jinými léčivými látkami, které jsou silnými inhibitory P-gp a středně silnými inhibitory CYP3A4 (např. verapamil, chinidin). Pokud nelze současné užívání těchto látek vyloučit, je třeba je užívat s opatrností.

#### Jiné interakce

Studie interakcí v klinické farmakologii prokázaly, že současné podávání tikagreloru s heparinem, enoxaparinem, kyselinou acetylsalicylovou nebo desmopresinem nemělo vliv na farmakokinetiku tikagreloru ani jeho aktivního metabolitu, ani na agregaci destiček indukovanou ADP ve srovnání s tikagrelorem samotným. Pokud je to klinicky indikováno, je nutno při současném podávání přípravků ovlivňujících hemostázu s přípravkem Igzelym Duo postupovat opatrně.

U pacientů s ACS léčených morfinem byla pozorována opožděná a snížená expozice perorálně podávaným inhibitorům P2Y<sub>12</sub> receptoru, včetně tikagreloru a jeho aktivního metabolitu (pokles expozice tikagreloru o 35 %). Tato interakce může souviset se zpomalením gastrointestinální motility a může se vztahovat i na jiné opioidy. Klinický význam této interakce není zcela znám, avšak údaje naznačují možnost snížené účinnosti tikagreloru u pacientů současně léčených morfinem. U pacientů s ACS, u nichž nelze podání morfinu vynechat a kde je považována za nezbytnou rychlá inhibice receptoru P2Y<sub>12</sub>, lze zvážit použití parenterálního inhibitoru receptoru P2Y<sub>12</sub>.

### Účinky tikagreloru na jiné léčivé přípravky

#### Léčivé přípravky metabolizované enzymem CYP3A4

- *Simvastatin* – Současné podávání tikagreloru se simvastatinem vedlo ke zvýšení  $C_{max}$  simvastatinu o 81 % a AUC o 56 %, a ke zvýšení  $C_{max}$  kyseliny simvastatinové o 64 % a AUC o 52 %. U

některých jedinců došlo ke zvýšení až 2–3násobnému. Současné podávání tikagreloru s dávkami simvastatinu převyšujícími 40 mg denně může zvýšit riziko nežádoucích účinků simvastatinu a mělo by být pečlivě zváženo s ohledem na očekávaný přínos. Simvastatin neovlivnil plazmatické hladiny tikagreloru. Tikagrelor může mít podobný účinek i na lovastatin. Současné podávání přípravku Igzelym Duo se simvastatinem nebo lovastatinem v dávkách vyšších než 40 mg denně se nedoporučuje.

- *Atorvastatin* – Při současném podávání atorvastatinu s tikagrelorem došlo ke zvýšení  $C_{\max}$  kyseliny atorvastatinové o 23 % a AUC o 36 %. Podobné zvýšení  $C_{\max}$  a AUC bylo pozorováno i u ostatních metabolitů kyseliny atorvastatinové. Tato zvýšení nejsou považována za klinicky významná.
- Nelze vyloučit podobný účinek na jiné statiny metabolizované CYP3A4. Ve studii PLATO užívalo 93 % pacientů léčených tikagrelorem různé statiny, aniž by bylo pozorováno zvýšené riziko nežádoucích účinků spojených s jejich užíváním.

Tikagrelor je mírným inhibitorem CYP3A4. Současné podávání přípravku Igzelym Duo se substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem (např. cisaprid, námelové alkaloidy) se nedoporučuje, neboť tikagrelor může zvýšit jejich expozici.

#### Substráty P-glykoproteinu (P-gp), včetně digoxinu, cyklosporinu

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

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

#### Léčivé přípravky metabolizované CYP2C9

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

#### Rosuvastatin (substrát BCRP)

Tikagrelor zvyšuje plazmatické koncentrace rosuvastatinu, což může vést ke zvýšenému riziku myopatie včetně rhabdomyolýzy. Při rozhodování o současném podávání rosuvastatinu a tikagreloru je třeba zvážit přínos prevence závažných kardiovaskulárních příhod oproti potenciálním rizikům spojeným se zvýšenou expozicí rosuvastatinu.

#### Perorální antikoncepce

Současné podání tikagreloru s levonorgestremem a ethinylestradiolem vedlo ke zvýšení expozice ethinylestradiolu přibližně o 20 %, aniž by ovlivnilo farmakokinetiku levonorgestrelu. Nepředpokládá se klinicky významný vliv na účinnost perorální antikoncepce při současném podávání s tikagrelorem.

#### Léčivé přípravky vyvolávající bradykardii

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

#### Jiná současná léčba

V klinických studiích byl tikagrelor podáván současně s ASA, inhibitory protonové pumpy, statiny, betablokátory, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (*ACE, angiotensin converting enzyme*) a blokátory receptoru pro angiotenzin podle potřeby k dlouhodobé léčbě doprovodných onemocnění a krátkodobě také heparin, nízkomolekulární heparin a intravenózní inhibitory GpIIb/IIIa (viz bod 5.1).

Neprokázalo se, že by docházelo ke klinicky významným nežádoucím interakcím s těmito léčivými přípravky.

Současné podávání tikagreloru a heparinu, enoxaparinu nebo desmopresinu nemá vliv na parciální aktivovaný tromboplastinový čas (*aPTT, activated partial thromboplastin time*), aktivovaný koagulační čas (*ACT, activated coagulation time*) nebo výsledky stanovení faktoru Xa. Vzhledem k potenciálu farmakodynamické interakce je však třeba opatrnosti při současném podávání přípravky Igzelym Duo a léčivých přípravků ovlivňujících hemostázu.

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

### Účinky léčiv na kyselinu acetylsalicylovou

#### Ibuprofen

Experimentální data naznačují, že ibuprofen může inhibovat účinek nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové na agregaci trombocytů, jsou-li podávány současně. Omezenost těchto údajů a nejistota při extrapolaci *ex vivo* údajů na klinickou situaci však znamenají, že nelze učinit jednoznačné závěry ohledně pravidelného užívání ibuprofenu, a neočekává se klinicky významný efekt při příležitostném užívání ibuprofenu (viz bod 5.1).

#### Metamizol

Metamizol může snižovat účinek kyseliny acetylsalicylové na agregaci trombocytů při současném podávání. Proto by tato kombinace měla být používána s opatrností u pacientů užívajících nízké dávky ASA pro kardioprotekci.

#### Antacida

Vylučování kyseliny acetylsalicylové může být zvýšeno alkalickou močí, což může nastat při užívání některých antacid.

### Účinky kyseliny acetylsalicylové na jiné léčivé přípravky

#### Methotrexát

(používaný v dávkách >15 mg/týden):

Kombinace methotrexátu a kyseliny acetylsalicylové zvyšuje hematologickou toxicitu methotrexátu v důsledku snížené renální clearance methotrexátu způsobené kyselinou acetylsalicylovou. Proto je současné podávání methotrexátu v dávkách >15 mg/týden spolu s kyselinou acetylsalicylovou kontraindikováno (viz bod 4.3).

(používaný v dávkách <15 mg/týden):

Kombinace může zvýšit hematologickou toxicitu methotrexátu z důvodu snížené renální clearance methotrexátu kyselinou acetylsalicylovou. Během prvních týdnů kombinace je nutné provádět týdenní kontrolu krevního obrazu. Zvýšené sledování je doporučeno také u pacientů se sníženou renální funkcí a u starších pacientů.

#### Urikosurické látky, např. probenecid

Salicyláty antagonizují účinek probenecidu. Této kombinace je třeba se vyvarovat.

#### Antikoagulanční látky, např. kumariny, heparin, warfarin

Zvýšené riziko krvácení v důsledku inhibice funkce trombocytů, poškození duodenální sliznice a vysazení perorálních antikoagulancií z vazebných míst na plazmatických proteinech. Má být monitorován čas krvácení (viz bod 4.4).

#### Antiagregační léčiva (např. klopidogrel, dipyridamol) a selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI, např. sertralin, paroxetin)

Zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4).

#### Antidiabetika, např. deriváty sulfonylurey

Salicyláty mohou zvýšit hypoglykemický účinek derivátů sulfonylurey.

#### Digoxin a lithium

Kyselina acetylsalicylová snižuje renální vylučování digoxinu a lithia, což vede ke zvýšení jejich plazmatických koncentrací. Doporučuje se monitorování hladin digoxinu a lithia při zahájení a ukončení léčby kyselinou acetylsalicylovou. Může být nutná úprava dávkování.

#### Diuretika a antihypertenziva

NSAID mohou snížit antihypertenzní účinky diuretik a dalších antihypertenziv. Stejně jako u jiných NSAID současné podávání s ACE inhibitory zvyšuje riziko akutního selhání ledvin.

Diuretika: riziko akutního selhání ledvin v důsledku snížené glomerulární filtrace způsobené sníženou syntézou prostaglandinů v ledvinách. Na začátku léčby se doporučuje hydratovat pacienta a sledovat funkci ledvin.

#### Inhibitory karboanhydrázy (acetazolamid)

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

#### Systémové kortikosteroidy

Současné podávání kyseliny acetylsalicylové a kortikosteroidů může zvýšit riziko gastrointestinálních vředů a krvácení (viz bod 4.4).

#### Jiné NSAID

Zvýšené riziko vředů a gastrointestinálního krvácení v důsledku synergických účinků.

#### Cyklosporin, takrolimus

Současné užívání NSAID a cyklosporinu nebo takrolimu může zvýšit nefrotoxický účinek těchto látek. Doporučuje se monitorování funkce ledvin při současném podávání těchto léků a kyseliny acetylsalicylové.

#### Alkohol

Současné užívání alkoholu a kyseliny acetylsalicylové zvyšuje riziko gastrointestinálního krvácení.

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

#### Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku by měly během léčby přípravkem Igzelym Duo používat vhodnou antikoncepci, aby se předešlo otěhotnění.

#### Těhotenství

Bezpečnost a účinnost přípravku Igzelym Duo u těhotných žen nebyly stanoveny.

Klinické studie naznačují, že dávky kyseliny acetylsalicylové do 100 mg/den pro omezené použití v porodnictví, které vyžadují specializované sledování, se jeví jako bezpečné. O užívání tikagreloru u těhotných žen nejsou k dispozici žádné nebo jen omezené údaje. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu tikagreloru (viz bod 5.3).

Z tohoto důvodu se podávání přípravku Igzelym Duo během těhotenství nedoporučuje.

#### Kojení

Bezpečnost a účinnost přípravku Igzelym Duo u kojících žen nebyly stanoveny.

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje ze studií na zvířatech prokázaly vylučování tikagreloru, kyseliny acetylsalicylové a jejich aktivních metabolitů do mateřského mléka (viz bod 5.3). Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit podávání přípravku Igzelym Duo.

### Fertilita

U lidí nebyly provedeny žádné specifické studie hodnotící vliv přípravku Igzelym Duo na fertilitu. Tikagrelor neměl v preklinických studiích žádný vliv na samčí nebo samičí fertilitu u zvířat (viz bod 5.3).

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

Přípravek Igzelym Duo nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Během léčby tikagrelorem byly hlášeny závratě a zmatenost. Pacienti, u kterých se tyto příznaky vyskytnou, nemají řídit ani obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

S přípravkem Igzelym Duo nebyly provedeny žádné terapeutické klinické studie, avšak bioekvivalence přípravku Igzelym Duo se současně podávaným tikagrelorem a kyselinou acetylsalicylovou byla prokázána v klinické studii PK/PD (studie PAO-P8-766) (viz body 5.1 a 5.2).

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky hlášené při podávání přípravku Igzelym Duo ve studii PAO-P8-766 byly v souladu se známými bezpečnostními profily tikagreloru a kyseliny acetylsalicylové podávaných jako samostatné léčivé přípravky.

Ve studii obdrželo přípravek Igzelym Duo celkem 74 zdravých dobrovolníků. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly zácpa (16,7 %), bolest hlavy (9,5 %) a epistaxe (9,5 %).

#### *Tikagrelor*

Bezpečnostní profil tikagreloru byl hodnocen v rozsáhlé klinické studii fáze 3 (PLATO), která zahrnovala více než 18 000 pacientů (viz bod 5.1).

Ve studii PLATO byla u pacientů léčených tikagrelorem vyšší četnost přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků než pacienti užívající klopidogrel (7,4 % vs. 5,4 %). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u pacientů léčených tikagrelorem byly krvácení a dušnost (viz bod 4.4).

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly identifikovány na základě klinických studií nebo byly hlášeny po uvedení tikagreloru a kyseliny acetylsalicylové na trh, a to buď při monoterapii, nebo při jejich kombinovaném podávání (Tabulka 1).

Nežádoucí účinky jsou dále uvedeny za použití terminologie MedDRA podle třídy orgánových systémů a absolutní četnosti. Četnosti jsou definovány následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 1 – Nežádoucí účinky dle četnosti a třídy orgánových systémů**

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>	<b>Není známo</b>
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			Krvácení z nádoru <sup>a</sup>		

Poruchy krve a lymfatického systému	Krvácení v důsledku poruchy krve <sup>b</sup>	Zvýšená krvácivost <sup>n</sup>		Trombocytopenie <sup>n</sup> , Granulocytóza <sup>n</sup> , Aplastická anémie <sup>n</sup>	Trombocytopenická purpura <sup>c</sup> , Proloužená doba krvácení <sup>n</sup> , Anémie z nedostatku železa <sup>n</sup>
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita včetně angioedému <sup>c</sup>	Alergický edém <sup>n</sup> , Anafylaktické reakce včetně šoku <sup>n</sup>	
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperurikémie <sup>d</sup>	Dna/dnavá artritida			
Psychiatrické poruchy			Zmatenost		
Poruchy nervového systému		Závratě, Synkopa, Bolest hlavy	Intrakraniální krvácení <sup>m</sup>		
Poruchy oka			Oční krvácení <sup>e</sup>		
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo	Krvácení z ucha		Snížená sluchová schopnost <sup>n</sup> , Tinitus <sup>n</sup>
Srdeční poruchy					Bradyarytmie, AV blok <sup>c</sup>
Cévní poruchy		Hypotenze		Hemoragická vaskulitida <sup>n</sup>	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe	Krvácení do respiračního systému	Rinitida <sup>n</sup> , Bronchospasmus <sup>n</sup> , Astmatické záchvaty <sup>n</sup>		
Gastrointestinální poruchy		Gastrointestinální krvácení <sup>g</sup> , Průjem, Nauzea, Dyspepsie, Zácpa	Retroperitoneální krvácení	Těžké gastrointestinální krvácení <sup>n</sup> , Zvracení <sup>n</sup>	Žaludeční nebo duodenální vředy a perforace <sup>n</sup>
Poruchy jater a žlučových cest					Jaterní insuficience <sup>n</sup>
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Subkutánní nebo kožní krvácení <sup>h</sup> , Vyrážka, Pruritus	Kopřivka <sup>n</sup>	Stevensův-Johnsonův syndrom <sup>n</sup> , Lyellův syndrom <sup>n</sup> , Purpura <sup>n</sup> , Erythema nodosum <sup>n</sup> , Erythema multiforme <sup>n</sup>	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Svalové krvácení <sup>i</sup>		

Poruchy ledvin a močových cest		Krvácení z močových cest <sup>j</sup>			Porucha renálních funkcí <sup>n</sup> , Retence soli a vody <sup>n</sup>
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Krvácení z reprodukčních systému <sup>k</sup>	Menoragie <sup>n</sup>	
Vyšetření		Zvýšená hodota kreatininu v krvi <sup>d</sup>			
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Krvácení po chirurgickém zákroku, Traumatické krvácení <sup>i</sup>			

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

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

<sup>c</sup> identifikováno v rámci postmarketingových zkušeností u kombinovaného podávání tikagreloru s kyselinou acetylsalicylovou

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### Krvácení

#### *Nález krvácení v klinické studii PLATO*

Celkový výskyt krvácení v rámci studie PLATO je uveden v Tabulce 2.

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

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

### **Definice kategorií krvácení:**

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

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

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

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

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

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

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

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

Krvácení vztahující se k CABG:

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

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

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

Intrakraniální krvácení:

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

### Dyspnoe

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

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

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

#### Vyšetření

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

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 49/48  
100 00 Praha 10  
e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## **4.9 Předávkování**

### *Tikagrelor*

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

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

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

### *Kyselina acetylsalicylová*

Ačkoli existují značné interindividuální rozdíly, lze předpokládat, že toxická dávka je přibližně 200 mg/kg u dospělých a 100 mg/kg u dětí. Smrtelná dávka kyseliny acetylsalicylové je 25–30 gramů. Plazmatické koncentrace salicylátu nad 300 mg/l indikují intoxikaci. Plazmatické koncentrace nad 500 mg/l u dospělých a 300 mg/l u dětí obecně způsobují závažnou toxicitu. Předávkování může být škodlivé pro starší pacienty a zejména pro malé děti (terapeutické předávkování nebo časté náhodné intoxikace mohou být smrtelné).

#### Příznaky středně těžké intoxikace

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

### Příznaky těžkých intoxikací

Příznaky souvisejí s vážným narušením acidobazické rovnováhy. Nejprve dochází k hyperventilaci, která vede k respirační alkalóze. Následuje respirační acidóza v důsledku útlumu dýchacího centra. Kromě toho dochází k metabolické acidóze v důsledku přítomnosti salicylátu.

Jelikož menší děti jsou často vyšetřeny až v pokročilém stadiu intoxikace, jsou obvykle ve stadiu acidózy.

Dále se mohou vyskytnout následující příznaky: hypertermie a pocení, které vedou k dehydrataci; neklid, křeče, halucinace a hypoglykémie. Deprese nervového systému může vést ke kómatu, kardiovaskulárnímu kolapsu nebo zástavě dýchání.

### Léčba předávkování

V případě požití toxické dávky je nutná hospitalizace. V případě mírné intoxikace je třeba vyvolat zvracení.

Pokud je tento postup neúčinný, lze během první hodiny po požití většího množství léku provést výplach žaludku. Následně je nutné podat aktivní uhlí (adsorbent) a síran sodný (laxativum).

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

Alkalizace moči (250 mmol NaHCO<sub>3</sub>, po dobu tří hodin) při monitorování pH moči. V případě těžké intoxikace je vhodnější hemodialýza. Ostatní příznaky je třeba léčit symptomaticky.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antiagregancia kromě heparinu, ATC kód: B01AC30

Igzelym Duo kombinuje dvě antitrombotické látky za účelem prevence atherotrombotických příhod.

#### Mechanismus účinku

##### *Tikagrelor*

Tikagrelor patří do chemické třídy cyklopentyltriazolopyrimidinů (*CPTP*, *cyclopentyltriazolopyrimidines*) a je perorálně podávaným, přímo působícím, selektivním a reverzibilně se vážícím antagonistou receptoru P2Y<sub>12</sub>, který zabraňuje ADP-zprostředkované P2Y<sub>12</sub>-dependentní aktivaci a agregaci trombocytů. Tikagrelor neinteraguje přímo s vazným místem pro ADP, ale pokud je navázán na receptor P2Y<sub>12</sub>, brání ADP-indukované signální transdukci. Vzhledem k tomu, že se trombocyty podílí na spouštění a/nebo vývoji trombotických komplikací aterosklerózy, bylo prokázáno, že inhibice funkce trombocytů má za následek snížení rizika CV příhod jako je smrt, IM nebo cévní mozková příhoda.

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

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

##### *Kyselina acetylsalicylová*

Kyselina acetylsalicylová inhibuje aktivaci trombocytů: blokuje acetylaci trombocytární cyklooxygenázy blokuje syntézu tromboxanu A<sub>2</sub>, fyziologickou aktivační látku uvolňovanou trombocyty, která hraje roli v komplikacích atheromatózních lézí.

Inhibice syntézy TXA<sub>2</sub> je ireverzibilní, protože trombocyty postrádají jádro a tudíž nejsou schopny (kvůli nedostatečné schopnosti syntézy bílkovin) syntetizovat novou cyklooxygenázu, která byla acetylována kyselinou acetylsalicylovou.

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

Kyselina acetylsalicylová prodlužuje dobu krvácení v průměru přibližně o 50 až 100 %, avšak mohou být pozorovány individuální rozdíly.

### Farmakodynamické účinky

#### Nástup účinku

U pacientů se stabilní ischemickou chorobou srdeční (ICHS) léčených ASA vykazuje tikagrelor rychlý nástup farmakologického účinku. Průměrná inhibice agregace trombocytů (IPA) v rozsahu asi 41 % 0,5 hodiny po podání iniciální dávky 180 mg tikagreloru, s maximem IPA účinku 89 % 2-4 hodiny po podání a přetrváváním účinku 2-8 hodin byla zaznamenána. Devadesát procent pacientů vykazovalo konečný rozsah IPA >70 % 2 hodiny po podání.

#### Odeznění účinku

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

#### Převod z jiné léčby

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

### Klinická účinnost a bezpečnost

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

#### Farmakodynamická ekvivalence přípravku Igzelym Duo se současně podávaným tikagrelorem a kyselinou acetylsalicylovou (klinická studie PAO-P8-766)

Primárním farmakodynamickým (PD) cílem této studie bylo prokázat ekvivalenci po opakovaných perorálních dávkách mezi přípravkem Igzelym Duo a jednotlivými tabletami kyseliny acetylsalicylové podávanými současně s tikagrelorem, na základě hladin substitučního markeru tromboxanu B<sub>2</sub> (TxB<sub>2</sub>). V této studii bylo 42 zdravých dobrovolníků léčeno testovaným přípravkem (1 x Igzelym Duo podávaný dvakrát denně (v intervalu přibližně 12 hodin) po dobu 8 po sobě jdoucích dnů (celkem 16 podání)). 42 zdravých dobrovolníků (včetně 10 obézních) bylo léčeno referenčním přípravkem Reference-1 (1 x 90 mg tikagreloru potahovaná tableta) podávaným dvakrát denně po dobu 8 po sobě jdoucích dnů, ráno a večer (v intervalu přibližně 12 hodin), celkem 16 dávek, a referenčním přípravkem Reference-2 (1 x 100 mg kyseliny acetylsalicylové ve formě tablety) podávaným jednou denně ráno po dobu 8 po sobě jdoucích dnů, celkem 8 dávek. Při ranním podávání léků byly Reference-1 a Reference-2 podávány současně.

Následující parametry PD byly odhadnuty po 8 po sobě jdoucích dnech podávání, aby se prokázala terapeutická ekvivalence:

- Koncentrace TxB<sub>2</sub> po 24 hodinách (C<sub>24</sub>) (Tabulka 3)
- TxB<sub>2</sub> plocha pod křivkou koncentrace v čase od času nula do 24 hodin (AUC<sub>0-24</sub>) (Tabulka 3)
- Reakce subjektů na léčbu (Test nebo Reference) (Tabulka 4)

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

Parametr	Geometrický průměrů odhadnutých na základě metody nejmenších čtverců (GLSM) <sup>a</sup>		95% Interval spolehlivosti (CI) (%)		
	Léčba-3 (Test) n=41	Léčba-4 (Reference) n=41	Podíl (%)	Dolní	Horní
C <sub>24</sub>	1,88	3,30	57,10	50,99	63,94
AUC <sub>0-24</sub>	26,20	34,48	75,99	69,98	82,52

<sup>a</sup> jednotky jsou ng/ml pro C<sub>24</sub> a ng·h/ml pro AUC<sub>24</sub>

Odhad mezi ekvivalence byl založen na cílovém terapeutickém rozmezí substitučního markeru TxB<sub>2</sub> (1 ng/ml až 10 ng/ml), což odpovídá inhibici TxB<sub>2</sub> > 97 %. Po 8 po sobě jdoucích dnech podávání byla horní mez 95% intervalu spolehlivosti (CI) vypočtená z exponenciálu ln-transformovaných parametrů C<sub>24</sub> ve skupině Test a ve skupině Reference, v rámci terapeutického cíle (<10 ng/ml) s hodnotami 2,04 ng/ml a 3,58 ng/ml.

Po 8 po sobě jdoucích dnech podávání byly poměry Test/Reference (95% CI) pro C<sub>24</sub> 57,10 % (50,99–63,94 %) a pro AUC<sub>24</sub> 75,99 % (69,98–82,52 %). Statistické výsledky ukazují, že poměry Test/Reference geometrických průměrů odhadnutých na základě metody nejmenších čtverců (GLSM) a 95% CI C<sub>24</sub> a AUC<sub>0-24</sub> byly v mezích ekvivalence (Tabulka 3). Na základě srovnatelných výsledků hladin substitučního markeru TxB<sub>2</sub> je testovaný přípravek považován za terapeuticky ekvivalentní referenčnímu přípravku podávanému nalačno zdravým dospělým subjektům a subjektům s obezitou.

Byla také hodnocena a kategorizována reakce subjektů na léčbu (Test nebo Reference). Subjekty byly kategorizovány jako respondenti (inhibice odpovídající úspěšné léčbě: I<sub>24</sub> >97 %, respondenti s neúplnou inhibicí: I<sub>24</sub> ≥95 % a ≤97 %) nebo ne-respondenti (inhibice odpovídající selhání léčby: I<sub>24</sub> <95 %) (Tabulka 4).

Tabulka 4 představuje souhrn reakcí subjektů na ASA po 8denním perorálním podávání přípravků fixní kombinace (Test – podáván dvakrát denně) a současném podávání tikagreloru (dvakrát denně) a kyseliny acetylsalicylové (100 mg jednou denně), na základě kategorií inhibice substitučního markeru TxB<sub>2</sub>.

**Tabulka 4 – Souhrn reakcí subjektů na 8. den po opakovaném podávání dávek – farmakodynamická populace (PAO P8-766)**

	Léčba			
	Léčba-3 (Test) (N=40)		Léčba-4 (Reference) (N=42)	
Reaktivita	n	(%)	n	(%)
Respondent (I <sub>24</sub> > 97%)	39	97,50	41 *	100,00
Respondent s neúplnou inhibicí (I <sub>24</sub> ≥ 95% and ≤ 97%)	0	0,00	0	0,00
Ne-respondenti (I <sub>24</sub> < 95%)	1	2,50	0	0,00

Po 8 dnech podávání léčby reagovali všichni subjekty (100 %) na referenční produkt ( $I_{24}>97\%$ ) a 39 ze 40 subjektů (97,50 %) reagovalo na testovaný přípravek ( $I_{24}>97\%$ ), což naznačuje ekvivalentní stupeň inhibice mezi testovanou a referenční formulací (Tabulka 4).

Bylo prokázáno, že přípravek Igzelym Duo má srovnatelný terapeutický účinek ve vztahu k prevenci aterotrombotických příhod (prostřednictvím substitučního markeru  $TxB_2$ ), ve srovnání se standardní léčbou, tj. současným podáváním tikagreloru a ASA, a to i přes rozdíl v dávkování složky ASA (dvakrát denně vs. jednou denně).

### *Tikagrelor*

Klinické důkazy o účinnosti a bezpečnosti tikagreloru pocházejí z klinického hodnocení fáze 3:

- Studie PLATO [PLATElet Inhibition and Patient Outcomes], srovnání tikagreloru s klopidogrelem, oba podávané v kombinaci s ASA a další standardní terapií.

### Studie PLATO (akutní koronární syndrom)

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

### *Klinická účinnost*

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

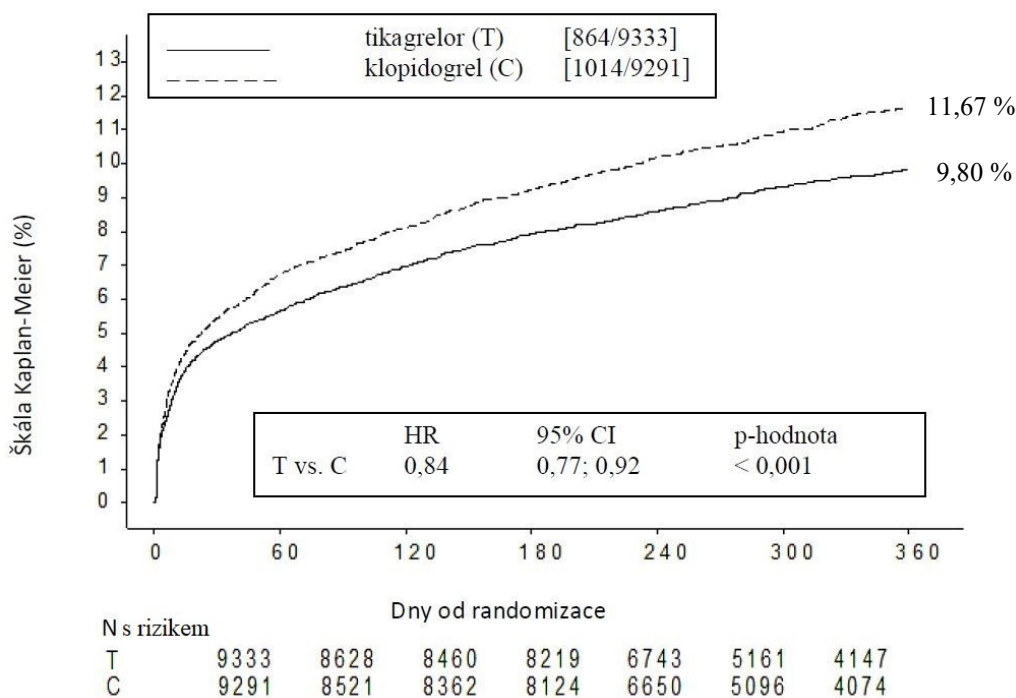
Tento rozdíl byl zaznamenán časně (absolutní snížení rizika [ARR] 0,6 % a relativní snížení rizika [RRR] o 12 % po 30 dnech) a léčebný efekt byl konstantní po celou dobu 12 měsíců, vedoucí k ARR 1,9 % za rok a RRR o 16 %. Tyto výsledky předpokládají, že je vhodné pacienty léčit tikagrelorem 90 mg dvakrát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

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

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

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

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



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

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

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

TIA nebo jiné ATE <sup>c</sup>					
Úmrtnost ze všech příčin	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 <sup>d</sup>
Trombóza do definitivního stentu	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> ARR = absolutní snížení rizika; RRR = relativní snížení rizika =  $(1 - \text{poměr rizik}) \times 100 \%$ . Záporná hodnota RRR ukazuje na zvýšení relativního rizika.

<sup>b</sup> kromě němého infarktu myokardu.

<sup>c</sup> SRI = závažná rekurentní ischemie; RI = rekurentní ischemie; TIA = tranzitorní ischemická ataka; ATE = arteriální trombotická příhoda. Celkem IM zahrnuje němý IM, kde datum příhody je uveden jako datum, kdy byl odhalen.

<sup>d</sup> nominální hodnota významnosti; všechny ostatní jsou formálně statisticky významné podle předdefinovaného hierarchického testování.

### *PLATO genetická podstudie*

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

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

### *Klinická bezpečnost*

#### Podstudie Holter:

V průběhu studie PLATO řešitelé prováděli u podskupiny téměř 3000 pacientů Holterovo monitorování všech komorových pauz a jiných arytmií. U přibližně 2000 pacientů bylo monitorování provedeno v akutní fázi ACS a po jednom měsíci. Primární sledovaným parametrem byl výskyt komorových pauz  $\geq 3$  sekundy. V akutní fázi mělo komorové pauzy více pacientů na tikagreloru (6,0 %) než na klopidogrelu (3,5 %), po jednom měsíci 2,2 %, resp. 1,6 % (viz bod 4.4). Zvýšení počtu komorových pauz v akutní fázi ACS bylo více vyznačeno u pacientů na tikagreloru s anamnézou chronického srdečního selhání (9,2 % vs. 5,4 % u pacientů bez této anamnézy; u pacientů na klopidogrelu 4,0 % s anamnézou chronického srdečního selhání vs. 3,6 % u pacientů bez této anamnézy). Tato nerovnováha se neprojevila po jednom měsíci: 2,0 % vs. 2,1 % pro pacienty na tikagreloru s- resp. bez anamnézy chronického srdečního selhání; 3,8 % vs. 1,4 % u klopidogrelu. Nebyly zaznamenány žádné nežádoucí klinické následky spojené s touto nerovnováhou (včetně voperování kardiostimulátoru) u této populace pacientů.

Evropská agentura pro léčivé přípravky upustila od povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Igzelym Duo u všech podskupin pediatrické populace s akutním koronárním syndromem (ACS) (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

### *Kyselina acetylsalicylová*

Experimentální údaje naznačují, že ibuprofen může inhibovat účinek nízké dávky kyseliny acetylsalicylové na agregaci krevních destiček, pokud jsou podávány současně.

V jedné studii bylo pozorováno snížení účinku kyseliny acetylsalicylové na tvorbu tromboxanu nebo agregaci krevních destiček, pokud byla jednorázová dávka ibuprofenu 400 mg podána buď do 8 hodin před, nebo do 30 minut po podání kyseliny acetylsalicylové s rychlým uvolňováním (81 mg).

Vzhledem k omezením těchto údajů a nejistotám týkajících se extrapolace údajů *ex vivo* na klinickou situaci však nelze učinit žádné jednoznačné závěry ohledně pravidelného užívání ibuprofenu, a že při příležitostném užívání ibuprofenu se nepředpokládá žádný klinicky relevantní účinek.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V jednorázové a vícenásobné křížové studii byla hodnocena farmakokinetika a farmakodynamika přípravku Igzelym Duo užívaného dvakrát denně ve srovnání s jednotlivými tabletami obsahujícími 90 mg tikagreloru užívanými dvakrát denně a 100 mg kyseliny acetylsalicylové užívanými jednou denně u zdravých dobrovolníků a u osob s obezitou (viz bod 5.1).

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

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

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

### Absorpce

#### *Tikagrelor*

Absorpce tikagreloru je rychlá s mediánem  $t_{max}$  přibližně 1,5 hodiny. Tvorba hlavního metabolitu v plazmě AR-C124910XX (též aktivní) z tikagreloru je rychlá se střední hodnotou  $t_{max}$  přibližně 2,5 hodiny. Po perorálním podání jedné dávky tikagreloru 90 mg nalačno zdravým subjektům je  $C_{max}$  529 ng/ml a AUC je 3451 ng.h/ml. Poměr metabolitu a mateřské látky je 0,28 pro  $C_{max}$  a 0,42 pro AUC. Farmakokinetika tikagreloru a AR-C124910XX pacientům s anamnézou IM byla obecně podobná jako u ACS populace.

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

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

#### *Kyselina acetylsalicylová*

Po perorálním podání se kyselina acetylsalicylová rychle vstřebává z gastrointestinálního traktu. Významná část dávky se však již během absorpce hydrolyzuje na kyselinu salicylovou ve střevní stěně.

### Distribuce

### *Tikagrelor*

Distribuční objem tikagreloru v rovnovážném stavu je 87,5 l. Tikagrelor a jeho aktivní metabolit se ve velké míře vážou na plazmatické proteiny (>99,0 %).

### *Kyselina acetylsalicylová*

Kyselina acetylsalicylová i hlavní metabolit kyselina salicylová se ve velké míře vážou na plazmatické proteiny, především albumin, a rychle se distribuují do všech částí těla. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo po 0,3–2 hodinách (celkový salicylát). Distribuční objem kyseliny acetylsalicylové je přibližně 0,16 l/kg tělesné hmotnosti.

### Biotransformace

#### *Tikagrelor*

Hlavním enzymem odpovědným za metabolismus ticagreloru a tvorbu aktivního metabolitu je CYP3A4. Interakce ticagreloru a jeho metabolitu s jinými substráty CYP3A se pohybují od aktivace až po inhibici.

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

#### *Kyselina acetylsalicylová*

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

### Eliminace

#### *Tikagrelor*

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

#### *Kyselina acetylsalicylová*

Kyselina salicylová a její metabolity jsou vylučovány převážně ledvinami.

### Zvláštní populace

#### *Starší pacienti*

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

#### *Pediatrická populace*

Neexistují žádné údaje o dětech s ACS nebo anamnézou MI, které užívaly přípravek Igzelym Duo nebo tikagrelor.

#### *Pohlaví*

U žen byla ve srovnání s muži pozorována vyšší expozice tikagreloru a jeho aktivního metabolitu. Tyto rozdíly se považují za klinicky významné.

#### *Porucha funkce ledvin*

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

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

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater byly hodnoty  $C_{max}$ , resp. AUC pro tikagrelor o 12 %, resp. 23 % vyšší ve srovnání se zdravými jedinci, avšak IPA účinek tikagreloru byl podobný mezi oběma skupinami. U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin není nutné upravovat dávku. Tikagrelor nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a neexistují žádné farmakokinetické údaje u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater. U pacientů, kteří měli střední nebo závažnou elevaci v jednom nebo více jaterních funkčních testech na vstupu byly plazmatické koncentrace tikagreloru v průměru podobné nebo mírně vyšší ve srovnání se subjekty bez elevací. U pacientů s lehkou poruchou funkce jater se nedoporučuje upravovat dávku (viz body 4.2 a 4.4).

#### *Rasa*

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

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

#### *Tikagrelor*

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

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

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

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

Studie u laboratorních potkanů a králíků prokázaly reprodukční toxicitu, s mírně sníženým přírůstkem tělesné hmotnosti březích samic a sníženou životaschopností mláďat, sníženou porodní hmotností a zpomaleným růstem. Tikagrelor vyvolával nepravidelné cykly (převážně prodloužené) u samic laboratorních potkanů, ale neovlivnil celkovou plodnost samců a samic laboratorních potkanů.

Farmakokinetické studie provedené s radioaktivně značeným tikagrelomem ukázaly, že se mateřská látka i její metabolity vylučují do mléka laboratorních potkanů (viz bod 4.6).

#### *Kyselina acetylsalicylová*

Nefarmakologický bezpečnostní profil kyseliny acetylsalicylové je dobře zdokumentován.

V experimentálních studiích na zvířatech salicyláty neprokázaly žádné poškození orgánů kromě poškození ledvin. Ve studiích na potkanech byla při dávkách kyseliny acetylsalicylové toxických pro matku pozorována fetotoxicita a teratogenní účinky. Klinický význam těchto nálezů není znám, protože dávky použité v nefarmakologických studiích jsou mnohem vyšší (nejméně 7krát) než maximální doporučené dávky v cílových kardiovaskulárních indikacích.

Kyselina acetylsalicylová byla rozsáhle zkoumána z hlediska mutagenních a karcinogenních účinků. Výsledky těchto studií celek neprokázaly žádné relevantní známky mutagenních nebo karcinogenních účinků ve studiích na myších a potkanech.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolky

Mannitol (E 421)

Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého

Kukuřičný škrob

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Mastek (E 553b)

Natrium-stearyl-fumarát

#### Tobolka

Oxid titaničitý (E 171)

Voda, čišťená

Želatina

#### Potiskový inkoust

Šelak (E904)

Černý oxid železitý (E 172)

Hydroxid draselný (E 525)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Blistry z OPA/Al/PVC-Al: 21 měsíců

HDPE lahvičky: 21 měsíců

#### Doba použitelnosti po prvním otevření

Tento léčivý přípravek má být použit do 6 měsíců od prvního otevření lahvičky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Blistry z OPA/Al/PVC-Al:

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

HDPE lahvičky:

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

Krabičky obsahující 30, 56, 60, vícečetné balení 168 (3 balení po 56) nebo vícečetné balení 200 (4 balení po 50) tvrdých tobolek v OPA/Al/PVC-Al blistrech.

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

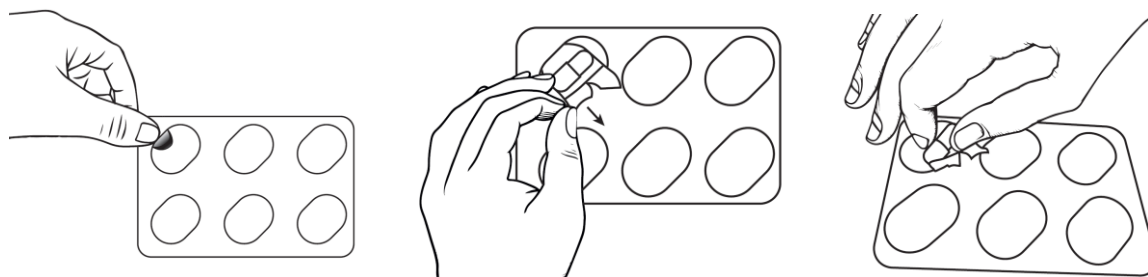
Polyetylenové lahvičky s vysokou hustotou (HDPE) obsahující silikagel absorbujícími vlhkost uzavřená dětským bezpečnostním polypropylenovým (PP) uzávěrem, obsahující 180 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

Tobolka má být z blistru vyjmuta opatrně po roztržení hliníkové fólie v blízkosti okraje blistru na spodní straně, jak je znázorněno na obrázcích níže.



## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatrix Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart, Dublin 15  
Dublin  
Irsko

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

16/567/24-C

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 3. 2026

## 10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 4. 2026