

BILAG I
PRODUKTRESUME

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Possia 90 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 90 mg ticagrelor.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter.

Runde, bikonvekse, gule tabletter præget med "90" over "T" på den ene side og glat på den anden.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Possia, der administreres sammen med acetylsalicylsyre (ASA), er indiceret til forebyggelse af aterosklerotiske hændelser hos voksne patienter med akut koronarsyndrom (ustabil angina, non-ST-elevationsmyokardieinfarkt [NSTEMI] eller ST-elevationsmyokardieinfarkt [STEMI]), herunder medicinsk behandlede patienter og patienter behandlet med perkutan koronar intervention (PCI) eller koronar bypassoperation (CABG).

Yderligere oplysninger: se pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Possia-behandling skal indledes med en enkelt 180 mg mætningsdosis (to tabletter på hver 90 mg) og derefter fortsættes med 90 mg to gange dagligt.

Patienter, der tager Possia, skal også tage ASA dagligt, medmindre det udtrykkeligt er kontraindiceret. Efter en initialdosis ASA bør Possia anvendes sammen med en vedligeholdelsesdosis på 75-150 mg ASA (se pkt. 5.1).

Det anbefales at behandle i op til 12 måneder, medmindre seponering af Possia er klinisk indiceret (se pkt. 5.1). Erfaring med brug ud over 12 måneder er begrænset.

Hos patienter med akut koronarsyndrom (AKS) kan præmatur seponering af en antitrombotisk behandling, herunder Possia, resultere i øget risiko for kardiovaskulært dødsfald eller myokardieinfarkt som følge af patientens tilgrundliggende sygdom. Præmatur seponering af behandling skal derfor undgås.

Afbrydelser af behandlingen skal også undgås. En patient, der springer en dosis Possia over, må kun tage én 90 mg tablet (næste dosis) på det planlagte doseringstidspunkt.

Patienter, der behandles med clopidogrel, kan om nødvendigt skifte direkte over til Possia (se pkt. 5.1). Skift fra prasugrel til Possia er ikke undersøgt.

Specielle populationer

Ældre patienter

Dosisjustering er ikke nødvendig for ældre patienter (se pkt. 5.2).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med nyreinsufficiens (se pkt. 5.2). Der foreligger ingen oplysninger om behandling af patienter i dialyse, og Possia anbefales derfor ikke til disse patienter.

Patienter med nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let nedsat leverfunktion. Possia er ikke blevet undersøgt hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion. Anvendelse af Possia til patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Pædiatriske patienter

Sikkerhed og virkning af Possia hos børn under 18 år med den godkendte voksenindikation er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data (se pkt. 5.1 og 5.2).

Administration

Til oral anvendelse. Possia kan administreres med eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 (se pkt. 4.8).
- Aktiv patologisk blødning
- Intrakraniell blødning i anamnesen (se pkt. 4.8).
- Moderat til svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).
- Samtidig administration af ticagrelor og stærke CYP3A4-hæmmere (f.eks. ketoconazol, clarithromycin, nefazodon, ritonavir og atazanavir) er kontraindiceret, da det kan medføre en væsentlig stigning i eksponeringen af ticagrelor (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Blødningsrisiko

I det afgørende fase 3-studie (PLATO, [PLATelet Inhibition and Patient Outcomes], 18.624 patienter) omfattede de centrale eksklusionskriterier en øget blødningsrisiko, klinisk væsentlig trombocytopeni eller anæmi, tidligere intrakraniell blødning, gastrointestinal blødning inden for de sidste 6 måneder eller større kirurgiske indgreb inden for de sidste 30 dage. Patienter med akut koronarsyndrom, som blev behandlet med Possia og ASA, havde en øget risiko for ikke-koronar bypass relaterede blødninger (non CABG related bleeds), og også mere generelt for blødninger, der krævede medicinsk behandling, dvs. de blødninger man i studiet definerede som større + mindre PLATO blødninger (Major + Minor PLATO bleeds), men ikke fatale eller livstruende blødninger (Fatal or Life-threatening bleeds) (se pkt. 4.8).

Derfor skal brugen af Possia hos patienter med kendt øget risiko for blødning afvejes mod fordelene ved forebyggelse af aterosklerotiske hændelser. Hvis Possia er klinisk indiceret, skal det bruges med forsigtighed hos følgende patientgrupper:

- Patienter med blødningstendens (f.eks. som følge af nyligt traume, nylig operation, koagulationsforstyrrelser, aktiv eller nylig gastrointestinal blødning). Brugen af Possia er kontraindiceret hos patienter med aktiv patologisk blødning, hos patienter med intrakraniell blødning i anamnesen og hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).
- Patienter med samtidig administration af lægemidler, der kan øge blødningsrisikoen (f.eks. non-steroidale antiinflammatoriske stoffer (NSAID), orale antikoagulantia og/eller fibrinolytika) inden for 24 timer fra dosering af Possia.

Der foreligger ingen data for Possia angående et hæmostatisk udbytte af trombocyttransfusioner; cirkulerende Possia kan hæmme de transfunderede trombocytter. Da samtidig administration af Possia og desmopressin ikke reducerede den normale (standardiserede) blødningstid, er det usandsynligt at desmopressin vil være effektivt til behandling af kliniske blødningshændelser (se pkt. 4.5).

Antifibrinolytisk behandling (aminokapronsyre eller Cyklokapron) og/eller rekombinant faktor VIIa kan øge hæmostase. Possia kan genoptages, når årsagen til blødningen er blevet identificeret og kontrolleret.

Operation

Patienterne skal rådes til at oplyse læger og tandlæger om, at de tager Possia, før planlægning af kirurgi, og før de begynder at anvende ny medicin.

Hos PLATO-patienter, der fik foretaget koronar bypassoperation (CABG), havde Possia flere blødninger end clopidogrel, når behandlingen blev seponeret inden for et døgn før indgrebet, men samme incidens af større blødninger sammenlignet med clopidogrel efter seponering af behandlingen to eller flere dage før indgrebet (se pkt. 4.8). For patienter, der skal have foretaget elektiv kirurgi, og hvor en trombocythæmmende effekt ikke ønskes, skal Possia seponeres 7 dage før operationen (se pkt. 5.1).

Patienter med risiko for bradykardi-hændelser

Som følge af observationer af overvejende asymptomatiske ventrikulære pauser i et tidligere klinisk studie blev patienter med øget risiko for bradykardi-hændelser (f.eks. patienter uden en pacemaker som har syg sinus-knude, 2. eller 3. grads AV-blok eller bradykardi-relateret synkope) udelukket fra PLATO-hovedstudiet, der vurderede sikkerheden og effekt af Possia. Som følge af begrænset klinisk erfaring skal Possia anvendes med forsigtighed hos disse patienter (se pkt. 5.1).

Der skal desuden udvises forsigtighed, når Possia administreres samtidig med lægemidler, der er kendt for at inducere bradykardi. Der var dog ingen evidens af klinisk signifikante bivirkninger i PLATO-studiet efter samtidig administration af et eller flere lægemidler, der er kendt for at inducere bradykardi (f.eks. 96 % betablokkere, 33 % calciumantagonister (diltiazem og verapamil) og 4 % digoxin) (se pkt. 4.5).

Et Holter-monitorerings-substudie i PLATO viste, at flere patienter havde ventrikulære pauser ≥ 3 sekunder med ticagrelor end med clopidogrel i den akutte fase af deres akutte koronare syndrom (AKS). Stigningen i Holter-påviste ventrikulære pauser med ticagrelor var større hos patienter med kronisk hjersteinsufficiens (CHF) end hos den samlede studiepopulation i den akutte fase af AKS, men ikke efter en måneds behandling med ticagrelor eller i forhold til clopidogrel. Der sås ingen uønskede kliniske konsekvenser forbundet med disse forstyrrelser (inklusive synkope eller indsættelse af pacemaker) hos denne patientpopulation (se pkt. 5.1).

Dyspnø

Dyspnø blev indberettet af 13,8 % af de patienter, der blev behandlet med Possia og af 7,8 % af de patienter, der blev behandlet med clopidogrel. Hos 2,2 % af patienterne vurderede investigatorene dyspnøen som kausalt relateret til behandlingen med Possia. Dyspnøen er i reglen af mild til moderat styrke og forsvinder ofte uden behov for seponering af behandlingen. Patienter med astma/KOL kan have en øget absolut risiko for at få dyspnø under behandling med Possia (se pkt. 4.8). Ticagrelor bør anvendes med forsigtighed hos patienter med en anamnese med astma og/eller KOL. Virkningsmekanismen kendes ikke. Hvis en patient rapporterer ny, langvarig eller forværret dyspnø, skal dette undersøges fuldt ud, og hvis dyspnøen ikke tolereres, skal behandling med Possia stoppes.

Kreatininhøjelser

Kreatininniveauerne kan blive forhøjet under behandling med Possia (se pkt. 4.8). Mekanismen er endnu ikke forklaret. Nyrefunktionen bør kontrolleres efter én måned og derefter ifølge rutinemæssig medicinsk praksis, idet der udvises særlig opmærksomhed hos patienter ≥ 75 år, patienter med moderat/alvorligt nedsat nyrefunktion samt hos patienter, der er i samtidig behandling med en angiotensin II-receptorantagonist.

Forhøjet urinsyre

I PLATO-studiet havde patienter, der fik ticagrelor, en højere risiko for hyperurikæmi, end patienter der fik clopidogrel (se pkt. 4.8). Der skal udvises forsigtighed, når ticagrelor administreres til patienter med en anamnese med hyperurikæmi eller podagra. Som en sikkerhedsforanstaltning frarådes brugen af ticagrelor hos patienter med urinsyre-nefropati.

Andet

Baseret på et forhold observeret i PLATO mellem vedligeholdelsesdosis af ASA og relativ effekt af ticagrelor sammenlignet med clopidogrel bør Possia ikke administreres samtidig med høje vedligeholdelsesdoser af ASA (>300 mg) (se pkt. 5.1).

Samtidig administration af Possia og stærke CYP3A4-hæmmere (f.eks. ketoconazol, clarithromycin, nefazodon, ritonavir og atazanavir) er kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.5). Samtidig administration kan føre til en væsentlig forøgelse af eksponering for Possia (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af ticagrelor og stærke CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, dexamethason, phenytoin, carbamazepin og phenobarbital) frarådes, da samtidig administration kan føre til et fald i eksponeringen for og virkningen af ticagrelor (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af Possia og CYP3A4-substrater med snævert terapeutisk indeks (dvs. cisaprid og sekalealkaloide) frarådes, da ticagrelor kan øge eksponeringen for disse lægemidler (se pkt. 4.5). Possia bør ikke anvendes samtidig med simvastatin- eller lovastatin-doser, der overstiger 40 mg (se pkt. 4.5).

Nøje klinisk observation og kontrol af labroatorieværdier anbefales ved samtidig anvendelse af digoxin og Possia (se pkt. 4.5).

Der foreligger ingen data om samtidig anvendelse af Possia og potente P-glykoprotein- (P-gp-) hæmmere (f.eks. verapamil, quinidin, ciclosporin), som kan øge eksponeringen for ticagrelor. Hvis samtidig anvendelse ikke kan undgås, tilrådes forsigtighed (se pkt. 4.5).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Ticagrelor er primært et CYP3A4-substrat og en mild hæmmer af CYP3A4. Ticagrelor er desuden et P-gpsubstrat og en svag P-gp-hæmmer, som kan øge eksponeringen af P-gp-substrater.

Andre lægemidlers indvirkning på Possia

Lægemidler, der metaboliseres af CYP3A4 CYP3A4-hæmmere

- Stærke CYP3A4-hæmmere - Samtidig administration af ketoconazol og ticagrelor øgede ticagrelors $C_{\max}$ og AUC svarende til hhv. 2,4 gange og 7,3 gange. $C_{\max}$ og AUC for den aktive metabolit blev reduceret med hhv. 89 % og 56 %. Andre stærke hæmmere af CYP3A4 (clarithromycin, nefazodon, ritonavir og atazanavir) kan forventes at have en lignende virkning, og samtidig behandling med Possia er kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.4).
- Moderate CYP3A4-hæmmere - Samtidig administration af diltiazem og ticagrelor øgede ticagrelors $C_{\max}$ med 69 % og AUC 2,7 gange og reducerede den aktive metabolits $C_{\max}$ med 38 %. AUC var uændret. Ticagrelor havde ingen indvirkning på diltiazem-plasmaniveauerne. Andre moderate CYP3A4-hæmmere (f.eks. amprenavir, aprepitant, erythromycin og fluconazol) forventes at have en lignende virkning og kan også administreres samtidig med Possia.

CYP3A4-induktorer

Samtidig administration af rifampicin og ticagrelor reducerede ticagrelors $C_{\max}$ og AUC med hhv. 73 % og 86 %. $C_{\max}$ for den aktive metabolit var uændret, og AUC blev reduceret med 46 %. Andre

CYP3A-induktorer (f.eks. dexamethason, phenytoin, carbamazepin og phenobarbital) forventes også at reducere eksponeringen for Possia. Samtidig administration af ticagrelor og potente CYP3A-induktorer kan øge eksponeringen for ticagrelor og dets virkning (se pkt. 4.4).

Andre

Kliniske farmakologiske interaktionsstudier viste, at samtidig administration af ticagrelor og heparin, enoxaparin og ASA eller desmopressin ikke havde nogen indvirkning på ticagrelors eller den aktive metabolits farmakokinetik eller på ADP-induceret trombocyttaggregation sammenlignet med ticagrelor alene. Hvis det er klinisk indiceret, tilrådes forsigtighed ved anvendelse af lægemidler, der ændrer hæmostasen, i kombination med Possia (se pkt. 4.4).

Der foreligger ingen data om samtidig anvendelse af Possia og potente P-gp-hæmmere (f.eks. verapamil, quinidin, ciclosporin), som kunne øge eksponeringen for ticagrelor. Hvis det er klinisk indiceret, kan de anvendes samtidig med forsigtighed (se pkt. 4.4).

Indvirkning af Possia på andre lægemidler

Lægemidler der metaboliseres af CYP3A4

- *Simvastatin* - Samtidig administration af ticagrelor og simvastatin øgede simvastatins $C_{\max}$ med 81 % og AUC med 56 % og øgede simvastatinsyres $C_{\max}$ med 64 % og AUC med 52 % med nogle enkeltstående forøgelse svarende til det dobbelte og tredobbelte. Samtidig administration af ticagrelor og simvastatindoser på mere end 40 mg dagligt kan forårsage simvastatinbivirkninger og skal vejes op mod potentielle fordele. Simvastatin havde ingen indvirkning på ticagrelor-plasmaniveauerne. Possia kan have en lignende indvirkning på lovastatin. Possia bør ikke anvendes samtidig med doser af simvastatin eller lovastatin over 40 mg (se pkt. 4.4).
- *Atorvastatin* - Samtidig administration af atorvastatin og ticagrelor øgede atorvastatinsyrens $C_{\max}$ med 23 % og AUC med 36 %. Der blev observeret lignende forøgelse af AUC og $C_{\max}$ for alle atorvastatinsyremetabolitter. Disse forøgelse betragtes ikke som klinisk signifikante.
- En sammenlignelig virkning på andre statiner, der metaboliseres af CYP3A4, kan ikke udelukkes. Patienter i PLATO, der fik ticagrelor, anvendte forskellige statiner, uden at dette blev sat i forbindelse med sikkerhedsproblemer ved statin hos de 93 % i PLATO-kohorten, der tog disse lægemidler.

Ticagrelor er en mild CYP3A4-hæmmer. Possia bør ikke administreres samtidig med CYP3A4-substrater med snævert terapeutisk indeks (f.eks. cisaprid eller sekalealkaloide), da ticagrelor kan øge eksponeringen for disse lægemidler (se pkt. 4.4).

Lægemidler der metaboliseres af CYP2C9

Samtidig administration af Possia og tolbutamid resulterede ikke i en ændring af plasmaniveauerne for de to lægemidler, hvilket indikerer at ticagrelor ikke er en CYP2C9-hæmmer og med stor sandsynlighed ikke vil ændre den CYP2C9-medierede metabolisme af lægemidler som warfarin og tolbutamid.

P-piller

Samtidig administration af Possia og levonorgestrel og ethinylestradiol øgede ethinylestradiols eksponering med ca. 20 %, men ændrede ikke farmakokinetikken for levonorgestrel. Der forventes ingen klinisk relevant indvirkning på p-pillers virkning, når levonorgestrel og ethinylestradiol administreres samtidig med Possia.

P-glykoprotein (P-gp)-substrater (herunder digoxin, ciclosporin)

Samtidig administration af Possia øgede digoxins $C_{\max}$ med 75 % og AUC med 28 %. De laveste gennemsnitlige digoxin-niveauer blev øget med omkring 30 % ved samtidig administration af ticagrelor med nogle enkeltstående maksimum-stigninger til det dobbelte. Der var ingen indvirkning på $C_{\max}$ og AUC for ticagrelor og dets aktive metabolit under forekomst af digoxin. Relevant klinisk og/eller laboriemæssig monitorering anbefales derfor, når der gives P-gp-afhængige lægemidler med et snævert terapeutisk indeks såsom digoxin eller ciclosporin samtidig med Possia (se pkt. 4.4).

Anden samtidig behandling

Lægemidler, der er kendt for at inducere bradykardi

På grund af observationer af hovedsagelig asymptomatiske ventrikulære pauser og bradykardi bør der udvises forsigtighed i forbindelse med samtidig administration af Possia og lægemidler, der vides at inducere bradykardi (se pkt. 4.4). Der var imidlertid ingen evidens af klinisk signifikante bivirkninger i PLATO-studiet efter samtidig administration af ét eller flere lægemidler, kendt for at inducere bradykardi (f.eks. 96 % betablokkere, 33 % calciumantagonister diltiazem og verapamil, og 4 % digoxin).

I PLATO-studiet blev Possia ofte administreret sammen med ASA, syrepumpehæmmere, statiner, betablokkere, angiotensinkonverterende enzykhæmmere og angiotensin II-receptorantagonister efter behov for samtidige sygdomme gennem længere tid og ligeledes sammen med heparin, lavmolekylært heparin og intravenøse GpIIb/IIIa-hæmmere i kortere tid (se pkt. 5.1). Der er ikke observeret evidens for klinisk signifikante uønskede interaktioner med disse lægemidler.

Samtidig administration af Possia og heparin, enoxaparin eller desmopressin påvirkede ikke P-aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT), aktiveret koagulationstid eller faktor Xa-analyser. På grund af potentiel farmakodynamiske interaktioner tilrådes dog forsigtighed under samtidig administration af Possia og lægemidler, der vides at ændre hæmostasen (se pkt. 4.4).

På grund af rapporter om kutane blødningsabnormiteter i forbindelse med SSRI (f.eks. paroxetin, sertralin og citalopram) rådes til forsigtighed ved samtidig administration af SSRI og Possia, da dette kan øge risikoen for blødning.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med Possia for at undgå graviditet.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af ticagrelor til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Possia bør ikke anvendes under graviditeten.

Amning

De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at ticagrelor og dets aktive metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer). En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Possia seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Ticagrelor havde ingen indvirkning på fertiliteten hos han- og hundyr i dyreforsøg (se pkt. 5.3)

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Possia påvirker efter forventning ikke eller i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofil

Sikkerheden af Possia hos patienter med akut koronarsyndrom (UA, NSTEMI og STEMI) blev vurderet i den pivotale, store fase 3-studie PLATO ([PLA]Telet Inhibition and Patient Outcomes), 18.624), som sammenlignede patienter, der blev behandlet med Possia (mætningsdosis på 180 mg

Possia og en vedligeholdelsesdosis på 90 mg to gange dagligt) med patienter, der blev behandlet med clopidogrel (300-600 mg mætningsdosis efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis på 75 mg, én gang dagligt), begge administreret sammen med acetylsalicylsyre (ASA) og andre standardbehandlinger.

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger hos de patienter, der blev behandlet med ticagrelor, var dyspnø, kutane blødninger og næseblod, og disse bivirkninger forekom med større hyppighed end i clopidogrel-behandlingsgruppen.

Opsummering af bivirkninger i tabelform

Der er identificeret følgende bivirkninger efter undersøgelser med Possia (tabel 1).

Bivirkningerne er klassificeret i henhold til deres hyppighed samt systemorganklasse. Hyppigheden er opdelt i følgende kategorier: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1 Bivirkninger, efter hyppighed og systemorganklasse		
Almindelige	Ikke almindelige	Sjældne
Systemorganklasse		
<i>Metabolisme og ernæring</i>		
		Hyperurikæmi ^a
<i>Psykiske forstyrrelser</i>		
		Konfusion
<i>Nervesystemet</i>		
	Intrakraniel blødning ^b Svimmelhed Hovedpine	Paræstesier
<i>Øjne</i>		
	Øjenblødning (intraokulær, konjunktival, retinal)	
<i>Øre og labyrint</i>		
		Øreblødning Vertigo
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>		
Dyspnø ^c Epistaxis	Hæmoptyse	
<i>Mave-tarm-kanalen</i>		
Gastrointestinal blødning ^d	Hæmatemese Blødende gastrointestinalt ulcus ^e Gastritis, Blødning fra hæmoride Oral blødning (inklusive tandkødsblødning) Opkastning Diarré Abdominalsmerter Kvalme Dyspepsi	Retroperitoneal blødning ^b Obstipation
<i>Hud og subkutane væv</i>		
Subkutan eller dermal blødning ^f Blå mærker ^g	Udslæt, Pruritus	
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>		
		Hæmartrose [#]

Tabel 1 Bivirkninger, efter hyppighed og systemorganklasse		
Almindelige	Ikke almindelige	Sjældne
<i>Nyrer og urinveje</i>		
	Blødning fra urinvejene	
<i>Det reproduktive system og mammae</i>		
	Vaginal blødning (inklusive metroragi)	
<i>Undersøgelser</i>		
		Forhøjet blod-kreatinin
<i>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</i>		
Blødning fra indstikssted ^d	Blødning post procedure Blødning	Blødning fra sår Traumatisk blødning
<i>Immunsystemet</i>		
	Overfølsomhed inklusive angioødem	

Flere beslægtede bivirkningstermer er slået sammen i tabellen og omfatter de medicinske termer beskrevet nedenfor:

- ^a Hyperurikæmi, forhøjet urat i blodet
- ^b Hjerneblødning, intrakraniel blødning, hæmoragisk apopleksi,
- ^c Dyspnø, anstrengelsesdyspnø, dyspnø i hvile, natlig dyspnø
- ^d Gastrointestinal blødning, rektal blødning, intestinal blødning, melæna, okkult blødning
- ^e Blødende gastrointestinal ulcus, blødende ulcus ventriculi, blødende ulcus duodeni, blødende ulcus pepticum
- ^f Subkutan hæmatom, blødning i huden, subkutan blødning, petekkier
- ^g Kontusion, hæmatom, ekkymose, øget tendens til blå mærker, traumatisk hæmatom
- ^h Hæmaturi, blod i urinen, blødning fra urinvejene
- ⁱ Blødning fra blodkar ved indstikssted, hæmatom fra blodkar ved indstikssted, blødning fra injektionssted, blødning fra indstikssted, blødning fra kateteranlæggelsessted
- [#] Der blev ikke indberettet bivirkninger i form af hæmartrose i ticagrelor-armen (n=9235) i PLATO-studien, og hyppigheden blev beregnet ved hjælp af den øvre grænse for 95 % konfidensintervallet for punktestimatet (baseret på 3/X, hvor X repræsenterer hele sample size, f.eks. 9235). Dette beregnes som 3/9235, hvilket svarer til hyppighedskategorien 'sjælden'.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Blødning

Det samlede resultat af blødningshyppigheder i PLATO-studiet er vist i tabel 2.

Tabel 2 – Kaplan-Meier vurdering af blødningshyppigheder efter behandling

	Possia (%/år) N=9235	Clopidogrel (%/år) N=9186	P
PLATO Total Major	11,6	11,2	0,4336
PLATO Major Fatal/Life-Threatening	5,8	5,8	0,6988
Non-CABG PLATO Major	4,5	3,8	0,0264
Non-Procedural PLATO Major	3,1	2,3	0,0058
PLATO Total Major + Minor	16,1	14,6	0,0084
Non-Procedural PLATO Major + Minor	5,9	4,3	<0,0001
TIMI-defined Major	7,9	7,7	0,5669
TIMI-defined Major + Minor	11,4	10,9	0,3272

Definition af blødningskategorier:

Major Fatal/Life-threatening Bleed: Klinisk åbenbar med en reduktion på >50 g/l af hæmoglobin eller ≥4 infunderede erytocytenheder ; eller fatal; eller intrakranielt; eller intraperikardiel med hjertetamponade; eller med hypovolæmisk shock eller svær hypotension, der kræver pressorstoffer eller operation.

Major Other: Klinisk åbenbar med en reduktion på 30-50 g/l af hæmoglobin eller 2-3 infunderede erytocytenheder eller svært invaliderende.

Minor Bleed: Kræver medicinsk intervention for at stoppe eller behandle blødningen.

TIMI Major Bleed: Klinisk åbenbar med en reduktion på >50 g/l af hæmoglobin eller intrakranielt blødning.

TIMI Minor Bleed: Klinisk åbenbar med en reduktion på 30-50 g/l af hæmoglobin.

Possia og clopidogrel adskilte sig ikke med hensyn til hyppighed af PLATO Major Fatal/Life-threatening bleeding, PLATO total Major bleeding, TIMI Major bleeding eller TIMI Minor bleeding (Tabel 2). Der forekom dog flere kombinerede Major + Minor bleeding iht. PLATO med ticagrelor sammenlignet med clopidogrel. Der var få patienter i PLATO, der havde fatale blødninger: 20 (0,2 %) for ticagrelor og 23 (0,3 %) for clopidogrel (se pkt. 4.4).

Hverken alder, køn, vægt, etnicitet, geografisk region, comorbiditet, samtidig behandling eller anamnese, herunder tidligere apopleksi og transitorisk iskæmisk attack, kunne prædiktere de samlede eller de ikke-procedurereleterede PLATO-definerede 'Major bleedings'. Der blev derfor ikke identificeret en særlig risikogruppe for en undergruppe af blødninger.

Koronar bypass-relateret blødning

42 % af de 1584 patienter (12 % af kohorten) i PLATO, der fik foretaget koronar bypassoperation (CABG), havde en PLATO Major Fatal/Life-threatening bleeding uden forskel behandlingsgrupperne imellem. Der forekom fatal koronar bypass-blødning hos 6 patienter i hver behandlingsgruppe (se pkt. 4.4).

Ikke koronar-bypass (non-CABG)-relateret blødning og ikke-procedurereleteret blødning: Der var ingen forskel Possia og clopidogrel imellem mht. non-CABG PLATO-defineret Major Fatal/Life-threatening bleeding, mens PLATO-defineret Total Major, TIMI Major og TIMI Major + Minor bleeding var mere almindelige med ticagrelor. Ligeledes forekom der, når alle procedurereleterede blødninger blev udelukket, flere blødninger med ticagrelor end med clopidogrel (tabel 2). Behandlingsophør som følge af ikke-procedurereleteret blødning var mere almindelig for ticagrelor (2,9 %) end for clopidogrel (1,2 %; p<0,001).

Intrakranielt blødning: Der var flere intrakranielle ikke-procedurereleterede blødninger med ticagrelor (n=27 blødninger hos 26 patienter, 0,3 %) end med clopidogrel (n=14 blødninger, 0,2 %), hvoraf 11 blødninger med ticagrelor og 1 med clopidogrel var fatale. Der var ingen forskel i det samlede antal fatale blødninger.

Dyspnø

Der blev rapporteret dyspnø, en fornemmelse af åndenød, hos de patienter, der blev behandlet med Possia. Dyspnø-relaterede bivirkninger (kombination af dyspnø, dyspnø i hvile, anstrengelsesudløst

dyspnø, paroksysisk natlig dyspnø og natlig dyspnø) blev indberettet af 13,8 % af de patienter, der blev behandlet med ticagrelor og af 7,8 % af de patienter, der blev behandlet med clopidogrel. Hos 2,2 % af de patienter, der tog ticagrelor og hos 0,6 % af dem, der tog clopidogrel, vurderede investigatorene i PLATO-studiet, at dyspnøen var kausalt relateret til behandlingen, og få var alvorlige (0,14 % ticagrelor; 0,02 % clopidogrel) (se pkt. 4.4). De hyppigst rapporterede symptomer på dyspnø var milde til moderate i styrke, og de fleste blev rapporteret som en enkelt episode kort efter behandlingsstart.

Ved sammenligning med clopidogrel kan patienter med astma/KOL, som blev behandlet med ticagrelor, have en øget risiko for at få ikke-alvorlig dyspnø (3,29 % ticagrelor versus 0,53 % clopidogrel) og alvorlig dyspnø (0,38 % ticagrelor versus 0,00 % clopidogrel). I absolutte termer var denne risiko større end hos den samlede PLATO-population. Ticagrelor bør anvendes med forsigtighed hos patienter med en anamnese med astma og/eller COPD (se pkt. 4.4).

Omkring 30 % af episoderne svandt inden for 7 dage. PLATO inkluderede patienter, der ved baseline led af kongestiv herteinsufficiens, kronisk obstruktiv lungesygdom eller astma. Disse patienter, og de ældre, rapporterede hyppigere dyspnø. For Possia ophørte 0,9 % af patienterne med forsøgsmedicinen på grund af dyspnø sammenlignet med 0,1 %, der tog clopidogrel. Den højere incidens af dyspnø ved Possia er ikke forbundet med ny eller forværret hjerte- eller lungesygdom (se pkt. 4.4). Possia påvirker ikke tests af lungefunktionen.

Undersøgelser

Forhøjet kreatinin: I PLATO steg serum-kreatininkoncentrationen med >30 % hos 25,5 % af de patienter, der fik ticagrelor, sammenlignet med 21,3 % af de patienter, der fik clopidogrel, og med >50 % hos 8,3 % af de patienter, der fik ticagrelor, sammenlignet med 6,7 % af dem, der fik clopidogrel. Stigningerne i kreatinin >50 % var mere udtalte hos patienter over 75 år (ticagrelor 13,6 % versus clopidogrel 8,8 %), hos patienter med svært nedsat nyrefunktion ved baseline (ticagrelor 17,8 % versus clopidogrel 12,5 %) og hos patienter, der var i samtidig behandling med antiangiotensin II-receptorantagonist (ticagrelor 11,2 % versus clopidogrel 7,1 %). Inden for disse undergrupper lignede de alvorlige nyrerelaterede bivirkninger og hændelser, der førte til ophør med forsøgsmedicinen, hinanden behandlingsgrupperne imellem. I alt blev der hos 4,9 % af ticagrelor-populationen indberettet nyrerelaterede hændelser vs. hos 3,8 % af clopidogrel-populationen, dog var det en sammenfaldende procentdel af patienterne, der indberettede hændelser, som investigatorene vurderede som kausalt relateret til behandlingen; 54 (0,6 %) for ticagrelor og 43 (0,5 %) for clopidogrel.

Forhøjet urinsyre: I PLATO steg serum-urinsyre-koncentrationen til mere end den øvre normalgrænse hos 22 % af de patienter, der fik ticagrelor, sammenlignet med 13 % af de patienter, der fik clopidogrel. Den gennemsnitlige urinsyrekoncentration steg ca. 15 % på ticagrelor sammenlignet med ca. 7,5 % på clopidogrel, og faldt efter behandlingen blev stoppet til ca. 7 % på ticagrelor, mens der ikke blev set noget fald for clopidogrel. Der blev rapporteret hændelser af hyperurikæmi hos 0,5 % af ticagrelor-patienterne vs. hos 0,2 % af clopidogrel-patienterne. Disse hændelser blev af investigatorene betragtet som kausalt relaterede hos 0,05 % af ticagrelor-patienterne vs. 0,02 % af clopidogrel-patienterne. Med hensyn til podagra var der indberettet hændelser hos 0,2 % af ticagrelor-patienterne vs 0,1 % af clopidogrel-patienterne; ingen af disse hændelser blev af investigatorene betragtet som kausalt relaterede.

4.9 Overdosering

Ticagrelor er veltolereret i enkeltdoser på op til 900 mg. Gastrointestinal toksicitet var dosis-begrænsende i en studie, der undersøgte en enkelt stigende dosis. Andre klinisk betydningsfulde bivirkninger, der kan forekomme ved overdosering, inkluderer dyspnø og ventrikulære pauser (se pkt. 4.8).

Vær i tilfælde af overdosis opmærksom på disse potentielle bivirkninger, og overvej EKG-monitorering.

Der er p.t. ingen kendt antidot til at reversere Possias virkning, og Possia forventes ikke at være dialyserbart (se pkt. 4.4). Behandling af overdosering skal følge lokal medicinsk standardpraksis. Den forventede virkning af for høj dosering med Possia er, at den blødningsrisiko, der er forbundet med trombocythæmning, vil være længere. Der skal i tilfælde af blødning tages relevante støttende forholdsregler.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Trombocytfunctions hæmmende midler ekskl. heparin, ATC-kode: B01AC24

Virkningsmekanisme

Possia indeholder ticagrelor, som tilhører den kemiske gruppe CPTP (cyklopentyltriazolopyrimidiner), som er en selektiv adenosindifosfat (ADP)-receptorblokker, der virker på P2Y₁₂ ADP-receptoren, der kan forebygge ADP-medieret trombocytaktivering og -aggregation. Ticagrelor er oralt aktivt og interagerer reversibelt med trombocyt P2Y₁₂ ADP-receptoren. Ticagrelor interagerer ikke på selve ADP-bindingsstedet, men interagerer med trombocyt P2Y₁₂ ADP-receptoren og forhindrer herigennem signaltransduktion.

Farmakodynamisk virkning

Start på virkning

Hos patienter med stabil koronararteriesygdom i ASA-behandling udviste ticagrelor en hurtigt indsættende farmakologisk virkning, hvilket blev påvist ud fra en gennemsnitlig IPA (Inhibition of Platelet Aggregation) for ticagrelor på omkring 41 % 0,5 time efter en 180 mg mætningsdosis, en maksimal IPA- på 89 % 2 til 4 timer efter dosering, -denne blev fastholdt i 2-8 timer. 90 % af patienterne havde en endelig påvirkning af IPA på >70 % 2 timer efter dosering.

Ophør af virkning

Hvis der er planlagt en koronar bypass-operation, vil der være en øget blødningsrisiko med ticagrelor sammenlignet med clopidogrel, når behandlingen afbrydes mindre end 96 timer inden proceduren.

Data vedr. skift

Et skift fra clopidogrel til ticagrelor resulterer i en absolut IPA-stigning på 26,4 %, og et skift fra ticagrelor til clopidogrel resulterer i en absolut IPA-reduktion på 24,5 %. Patienter kan skiftes fra clopidogrel til ticagrelor, uden at hæmningen af trombocytfunktionen afbrydes (se pkt. 4.2).

Klinisk virkning og sikkerhed

PLATO-studiet omfattede 18.624 patienter, som henvendte sig inden for 24 timer efter debut af symptomer på ustabil angina (UA), non-ST-elevationsmyokardieinfarkt (NSTEMI) eller ST-elevationsmyokardieinfarkt (STEMI), og som indledningsvist blev behandlet med medicin eller med perkutan koronar intervention (PCI) eller med koronar bypassoperation (CABG) (se pkt. 4.1).

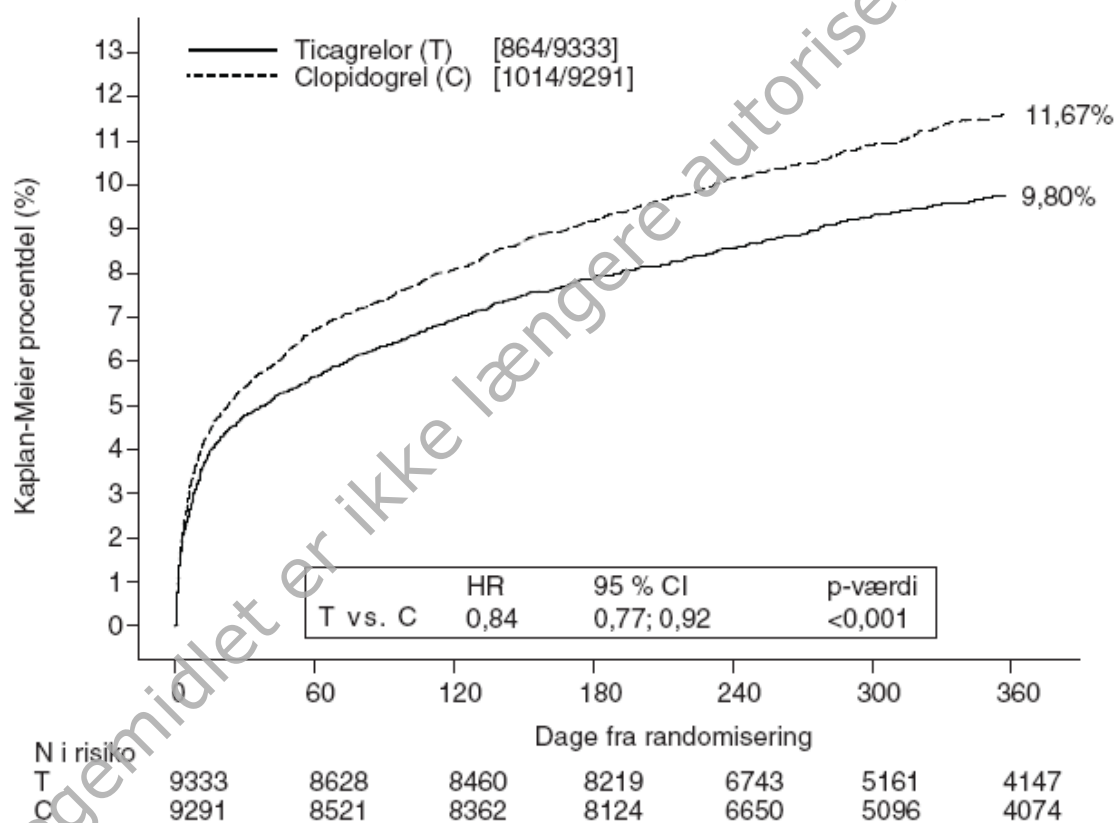
Baseret på dagligt brug af ASA viste ticagrelor 90 mg to gange dagligt sig at være bedre end clopidogrel 75 mg dagligt til at forebygge det sammensatte endepunkt (kardiovaskulære [CV] dødsfald, myokardieinfarkt [MI] eller slagtilfælde), hvor forskellen var forårsaget af CV-dødsfald og MI. Patienterne fik en mætningsdosis på 300 mg clopidogrel (evt. 600 mg, hvis de fik PCI) eller 180 mg ticagrelor.

Resultatet viste sig tidligt (absolut risikoreduktion [ARR] på 0,6 % og relativ risikoreduktion [RRR] på 12 % efter 30 dage) med en konstant behandlingseffekt gennem hele den 12 måneders periode, hvilket gav en ARR på 1,9 % pr. år med en RRR på 16 %. Dette indikerer, at det er hensigtsmæssigt at behandle patienter med ticagrelor i op til 12 måneder (se pkt. 4.2). Ved at behandle 54 AKS-patienter med ticagrelor i stedet for clopidogrel forebygges 1 atherotrombotisk hændelse; ved at behandle 91 patienter forebygges 1 kardiovaskulært dødsfald (se figur 1 og tabel 3).

Effekten af behandling med ticagrelor i forhold til clopidogrel synes at være konsistent på tværs af mange undergrupper, herunder vægt; køn; anamnese med diabetes mellitus, transitorisk iskæmisk attack eller non-hæmorrhagisk insult eller revaskularisering; samtidige behandlinger herunder hepariner, GpIIb/IIIa-hæmmere og syrepumpehæmmere (se pkt. 4.5); den endelige indeks-hændelsesdiagnose (STEMI, NSTEMI eller UA); og behandlingsmetode bestemt ved randomisering (invasiv eller medicinsk).

Der sås en svagt signifikant behandlingsinteraktion i forhold til region, hvorved HR (hazard ratio) for det primære endepunkt falder ud til fordel for ticagrelor i resten af verden men ikke i Nordamerika, hvor udfaldet er til fordel for clopidogrel i Nordamerika, som udgjorde ca. 10 % af den samlede undersøgte population (interaktion-p-værdi = 0,045). Eksplorative analyser tyder på en mulig forbindelse med ASA-dosis, således at der blev observeret reduceret effekt af ticagrelor med øgede ASA-doser. Kroniske daglige ASA-doser i kombination med Possia bør være 75-150 mg (se pkt. 4.2 og 4.4).

Figur 1 viser den estimerede risiko for den første forekomst af en hændelse ved det sammensatte effekt-endepunkt.



Figur 1 – Tid indtil første forekomst af kardiovaskulært dødsfald, MI og apopleksi (PLATO)

Possia reducerede forekomsten af det primære sammensatte endepunkt sammenlignet med clopidogrel i både UA/NSTEMI- og STEMI-populationen (tabel 3).

Tabel 3 - Outcome-hændelser i PLATO

	Possia (% patienter med hændelse) N=9333	Clopidogrel (% patienter med hændelse) N=9291	ARR^a (%/år)	RRR^a (95 % CI)	P
CV-dødsfald/MI (tavst MI undtaget) eller apopleksi	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Invasiv plan	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Medicin plan	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^d
CV-dødsfald	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
MI (tavst MI undtaget) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Apopleksi	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Mortalitet uanset årsag, MI (tavst MI undtaget) eller apopleksi	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
CV-dødsfald/MI i alt/apopleksi/SRI/RI/ TIA eller andre ATE ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Mortalitet uanset årsag	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^d
Klar stenttrombose	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^d

^a ARR = absolut risikoreduktion; RRR = relativ risikoreduktion = (1-risikoraten) x 100 %. En negativ RRR indikerer en stigning i relativ risiko.

^b tavst myokardieinfarkt undtaget.

^c SRI = alvorlig recidiverende iskæmi; RI = recidiverende iskæmi; TIA = transitorisk iskæmisk attack; ATE = arteriel trombotisk hændelse. MI i alt inkluderer tavst MI, -dato for hændelsen er sat til dato for opdagelse.

^d nominal signifikansværdi; alle andre er formelt statistisk signifikante ifølge prædefinerede hierarkiske tests.

Holter-substudie

For at undersøge forekomsten af ventrikulære pauser og andre arytmiske episoder under PLATO udførte investigatorene Holter-monitorering i en undergruppe på knap 3000 patienter, hvoraf ca. 2000 havde optagelser i såvel den akutte fase af deres AKS som efter én måned. Den primære variabel af interesse var forekomsten af ventrikulære pauser på ≥ 3 sekunder. Der var flere patienter der havde ventrikulære pauser med ticagrelor (6,0 %) end med clopidogrel (3,5 %) i den akutte fase; og hhv. 2,2 % og 1,6 % efter 1 måned (se pkt. 4.4). Stigningen i ventrikulære pauser i den akutte fase af et AKS var mere udtalt hos ticagrelor-patienter med symptomatisk hjerterinsufficiens i anamnesen (9,2 % versus 5,4% hos patienter uden anamnestic hjerterinsufficiens. Hos clopidogrel-patienter var forholdet 4,0 % hos dem med versus 3,6 % hos dem uden hjerterinsufficiens i anamnesen). Denne ubalance forekom ikke efter en måned: 2,0 % versus 2,1 % for ticagrelor patienter henholdsvis med og uden hjerterinsufficiens i anamnesen, og 3,8 % versus 1,4 % med clopidogrel. Der var ingen uønskede kliniske konsekvenser forbundet med denne ubalance (herunder anlæggelse af pacemaker) hos denne patientpopulation.

Genetisk PLATO-substudie

CYP2C19- og ABCB1-genotypebestemmelse af 10.285 patienter i PLATO muliggjorde en undersøgelse af sammenhæng mellem genotypegrupper og PLATO-resultater. At ticagrelor var bedre end clopidogrel til at reducere alvorlige CV-hændelser blev ikke signifikant påvirket af patientens-

CYP2C19 eller ABCB1-genotype. I lighed med det overordnede PLATO-studie, var samlet PLATO Major Bleeding ikke forskellig ticagrelor og clopidogrel imellem, uanset CYP2C19 eller ABCB1-genotypen. Der sås en øgning i non-CABG PLATO Major Bleeding med ticagrelor sammenlignet med clopidogrel hos patienter med en eller flere CYP2C19-alleler med nedsat funktion, men på samme niveau som clopidogrel hos patienter uden alleler med funktionstab.

Kombineret virknings- og sikkerhedsprofil

En kombineret virknings- og sikkerhedsprofil (kardiovaskulære dødsfald, MI, apopleksi eller PLATO-defineret "Total Major" blødning) indikerer, at fordelene ved Possias virkning sammenlignet med clopidogrels ikke udlignes af de alvorlige blødningshændelser (ARR 1,4 %, RRR 8 %, HR 0,92; $p=0,0257$) gennem 12 måneder efter AKS.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om fremlæggelse af resultaterne af studier med Possia hos alle undergrupper af den pædiatriske population i den godkendte indikation (se pkt. 4.2 og 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ticagrelor udviste lineær farmakokinetik og eksponering for ticagrelor, og den aktive metabolit (AR-C124910XX) er omtrent dosisproportional op til 1260 mg.

Absorption

Absorptionen af ticagrelor er hurtig med en gennemsnitlig $t_{\max}$ på ca. 1,5 timer. Dannelsen af den vigtigste cirkulerende metabolit AR-C124910XX (også aktiv) fra ticagrelor er hurtig med en median $t_{\max}$ på ca. 2,5 timer. Efter oral administration af ticagrelor 90 mg i fastende tilstand er $C_{\max}$ 529 ng/ml og AUC 3451 ng*h/ml. Metabolit/stamform-forholdet er 0,28 for $C_{\max}$ og 0,42 for AUC.

Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed af ticagrelor blev estimeret til at være 36 %. Indtagelse af et måltid med højt fedtindhold resulterede i en 21 % forøgelse af ticagrelors AUC og en 22 % reduktion af den aktive metabolits $C_{\max}$, men havde ingen indvirkning på ticagrelors $C_{\max}$ eller AUC for den aktive metabolit. Disse små ændringer betragtes kun som havende minimal klinisk signifikans, og ticagrelor kan derfor gives med eller uden mad. Ticagrelor samt den aktive metabolit er P-gp-substrater.

Distribution

Steady state-distributionsvolumen for ticagrelor er 87,5 l. Ticagrelor og den aktive metabolit er i udstrakt grad bundet til humant plasmaprotein (>99,0 %).

Biotransformation

CYP3A4 er det vigtigste enzym ansvarligt for metaboliseringen af ticagrelor og dannelsen af den aktive metabolit, og deres interaktion med andre CYP3A-substrater spænder fra aktivering til hæmning.

Ticagrelors vigtigste metabolit er AR-C124910XX, som også er aktiv vurderet ud fra *in vitro*-binding til trombocyt P2Y₁₂ ADP-receptoren. Den systemiske eksponering for den aktive metabolit er ca. 30-40 % af den, der opnås for ticagrelor.

Elimination

Den primære udskillelsesvej for ticagrelor er via metabolisme i leveren. Ved administration af radioaktivt mærket ticagrelor genfindes gennemsnitligt ca. 84 % af radioaktiviteten (57,8 % i fæces, 26,5 % i urin). Genfinding af ticagrelor og den aktive metabolit i urin var begge mindre end 1 % af dosen. Den primære eliminationsvej for den aktive metabolit er mest sandsynligt via galdesecretion. Den gennemsnitlige $t_{1/2}$ var ca. 7 timer for ticagrelor og 8,5 timer for den aktive metabolit.

Særlige populationer

Ældre

Der sås højere eksponeringer for ticagrelor (ca. 25 % for både $C_{\max}$ og AUC) og den aktive metabolit hos ældre forsøgspersoner (≥ 75 år) AKS-patienter sammenlignet med yngre forsøgspersoner. Disse forskelle anses ikke for klinisk signifikante (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Ticagrelor er ikke blevet vurderet i en pædiatrisk population (se pkt. 4.2 og 5.1).

Køn

Der sås højere eksponeringer for ticagrelor og den aktive metabolit hos kvinder sammenlignet med mænd. Forskellene anses ikke for klinisk signifikante.

Nedsat nyrefunktion

Eksponeringen for ticagrelor og den aktive metabolit var ca. 20 % lavere hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

$C_{\max}$ og AUC for ticagrelor var hhv. 12 % og 23 % højere hos patienter med mildt nedsat leverfunktion sammenlignet med tilsvarende raske forsøgspersoner (se pkt. 4.2). Ticagrelor er ikke blevet undersøgt hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion, og brugen af ticagrelor hos disse patienter er kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.4).

Etnisk oprindelse

Patienter af asiatisk afstamning havde en 39 % højere gennemsnitlig biotilgængelighed sammenlignet med kaukasiske patienter. Patienter, der selv opfatter sig som negroide, havde en 18 % lavere biotilgængelighed af ticagrelor sammenlignet med kaukasiske patienter. I kliniske farmakologistudier var eksponeringen ($C_{\max}$ og AUC) for ticagrelor hos japanske forsøgspersoner ca. 40 % (20 % efter justering for kropsvægt) højere sammenlignet med eksponeringen hos kaukasiske forsøgspersoner.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data for ticagrelor og dens vigtigste metabolit har ikke påvist uacceptable risici for bivirkninger hos mennesker. Dette baseres på konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet ved enkeltdosis og gentagne doseringer samt genotoksisk potentiale.

Der blev observeret gastrointestinal irritation hos flere dyrearter ved klinisk relevante eksponeringsniveauer (se pkt. 4.8).

Ticagrelor i høje doser til hunrotter viste en øget incidens af uterine tumorer (adenokarcinomer) og en øget incidens af leveradenomer. De uterine tumors mekanisme er sandsynligvis hormonforstyrrelser, som kan føre til tumorer hos rotter. Mekanismen bag leveradenomer skyldes sandsynligvis gnaverspecifik enzyminduktion i leveren. Derfor synes de karcinogene fund ikke relevante for mennesker.

Der blev hos rotter set mindre udviklingsanomalier ved en for moderen toksisk dosis (sikkerhedsmargin på 5,1). Der blev hos kaniner set en ganske lille forsinkelse i hepatisk modenhed og skeletudvikling hos fostre fra moderdyr på høj dosis uden en indikation af toksicitet hos moderen (sikkerhedsmargin på 4,5).

Studier med rotter og kaniner har vist reproduktionstoksicitet med let nedsat øgning af moderens legemsvægt, reduceret neonatal levedygtighed og fødselsvægt samt forsinket vækst. Ticagrelor gav uregelmæssige cyklusser (hovedsageligt forlængede cyklusser) hos hunrotter, men påvirkede ikke den overordnede fertilitet hos han- og hunrotter. Farmakokinetikstudier, der blev foretaget med radioaktivt mærket ticagrelor, har vist, at stoffet og dets metabolitter udskilles i mælken hos rotter (se pkt. 4.6).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kerne

Mannitol (E421)
Dibasisk calciumfosfat
Magnesiumstearat (E470b)
Natriumstivelsesglycolat
Hydroxypropylcellulose (E463)

Filmovertrek

Talcum
Titandioxid (E171)
Jernoxid, gul (E172)
Polyethylenglycol 400
Hypromellose (E464)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

- PVC-PVDC/Al gennemsigtige blisterkort (med sol/måne-symbol) a 10 tabletter i æsker med 60 tabletter (6 blisterkort) og 180 tabletter (18 blisterkort).
- PVC-PVDC/Al gennemsigtige kalender-blisterkort (med sol/måne-symbol) a 14 tabletter i æsker med 14 tabletter (1 blisterkort), 56 tabletter (4 blisterkort) og 168 tabletter (12 blisterkort).
- PVC-PVDC-Al perforerede, gennemsigtige blisterkort med enkeltdoseringer a 10 tabletter i æsker med 100x1 tabletter (10 blisterkort).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/656/001-006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 3.december, 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) ansvarlig(e) for batchfrigivelse

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Sverige

eller

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Storbritannien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lægemiddelovervågningssystem

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at det lægemiddelovervågningssystem, som er beskrevet i modul 1.8.1 i markedsføringstilladelsen, er på plads og fungerer, før og under markedsføringen af lægemidlet.

Risikostyringsprogram (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de lægemiddelovervågningsaktiviteter, som er beskrevet i lægemiddelovervågningsplanen (ifølge aftalen i RMP, modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen), og enhver efterfølgende opdatering af RMP, som er godkendt af Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP).

I overensstemmelse med CHMP-retningslinjerne for risikostyringsprogrammer for lægemidler til mennesker skal den opdaterede RMP fremsendes samtidig med den næste periodiske sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR).

Desuden skal der fremsendes en opdateret RMP

- når der modtages nye oplysninger, der kan have indflydelse på den gældende sikkerhedsspecifikation, lægemiddelovervågningsplan eller på risikominimeringsaktiviteter
- senest 60 dage efter en vigtig milepæl er nået (lægemiddelovervågning eller risikominimering)
- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur

• BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

Ikke relevant.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE MED 90 mg FILMOVERTRUKNE TABLETTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Possia 90 mg filmoovertrukne tabletter
ticagrelor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoovertrukken tablet indeholder 90 mg ticagrelor.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmoovertrukne tabletter
56 filmoovertrukne tabletter
60 filmoovertrukne tabletter
100x1 filmoovertrukne tabletter
168 filmoovertrukne tabletter
180 filmoovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/656/001 60 filmovertrukne tabletter
EU/1/10/656/002 180 filmovertrukne tabletter
EU/1/10/656/003 14 filmovertrukne tabletter
EU/1/10/656/004 56 filmovertrukne tabletter
EU/1/10/656/005 168 filmovertrukne tabletter
EU/1/10/656/006 100x1 filmovertrukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

possia 90 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**Perforeret enkeltdosisblister (100x1 tabletter)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Possia 90 mg tabletter
ticagrelor

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**Blister (10 tabletter)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Possia 90 mg tabletter
ticagrelor

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Sol/måne-symbol

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**Kalenderblister (14 tabletter)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Possia 90 mg tabletter
ticagrelor

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Man Tir Ons Tor Fre Lør Søn
Sol/måne-symbol

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Possia 90 mg filmovertrukne tabletter ticagrelor

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Possia til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Possia
3. Sådan skal du tage Possia
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad Possia er

Possia indeholder et aktivt stof, der hedder ticagrelor. Lægemidlet tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes blodfortyndende midler.

Hvordan Possia virker

Possia påvirker celler, der kaldes ”blodplader” eller ”trombocytter”. Blodplader er meget små celler i blodet. De medvirker til at stoppe blødninger ved at klumpe sammen, så de kan tilstoppe bittesmå flånger eller skader på blodkar.

Der kan dog også dannes blodpropper inde i et beskadiget blodkar i hjertet eller hjernen. Dette kan være meget farligt, fordi:

- Blodproppen kan afskære blodforsyningen fuldstændigt - dette kan resultere i en blodprop i hjertet (myokardieinfarkt) eller et slagtilfælde (apopleksi).
- Blodproppen kan delvist blokere blodkar der fører til hjertet - dette reducerer hjertets blodforsyning og kan give forbigående smerter i brystet (kaldet ”ustabil angina pectoris”).

Possia forhindrer sammenklumpningen af blodpladerne. Dette reducerer risikoen for dannelsen af en blodprop, der kan nedsætte blodgennemstrømningen.

Hvad Possia anvendes til

Possia må kun bruges til voksne. Du har fået Possia fordi du har haft:

- en blodprop i hjertet eller
- ustabil angina pectoris (hjertekrampe eller smerter i brystkassen, der ikke er velkontrolleret).

Possia reducerer risikoen for, at du får en ny blodprop i hjertet eller et slagtilfælde, eller for at du dør som følge af hjertekarsygdom.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Possia

Tag ikke Possia:

- hvis du er allergisk over for ticagrelor eller et af de øvrige indholdsstoffer i Possia (angivet i punkt 6).

- hvis du bløder nu eller for nylig har haft en blødning i kroppen som f.eks. blødning i maven eller tarmene fra et sår.
- hvis du lider af en moderat til svær leversygdom
- hvis du tager et af disse lægemidler: ketoconazol (mod svampeinfektioner), clarithromycin (mod infektioner der skyldes bakterier), nefazodon (mod depression), ritonavir og atazanavir (mod hiv-infektion og aids).
- hvis du har haft et slagtilfælde, der skyldtes en blødning i hjernen.

Hvis et eller flere af ovennævnte udsagn gælder for dig, må du ikke tage Possia. Hvis du er usikker, så tal med lægen eller apoteket, før du tager Possia.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller tandlægen, før du tager Possia:

- hvis du har øget risiko for blødning på grund af:
 - en nylig alvorlig kvæstelse
 - en nylig operation (gælder også tandoperationer)
 - at du har en lidelse, der påvirker blodets evne til at størkne
 - en nylig blødning fra maven eller tarmene (som f.eks. et mavesår eller udposninger på tyktarmen)
- hvis du på noget som helst tidspunkt skal opereres (herunder tandoperationer), mens du tager Possia. Dette skyldes den øgede risiko for blødning. Din læge vil muligvis have dig til at stoppe behandlingen med Possia 7 dage før indgrebet.
- hvis din puls er unormalt langsom (sædvanligvis under 60 slag i minuttet), og du ikke allerede har fået indopereret et apparat, der sikrer regelmæssig hjerterytme (pacemaker).
- hvis du har astma eller andre lungesygdomme eller åndedrætsbesvær.
- hvis du har fået taget en blodprøve, der viste, at du har en højere mængde urinsyre i blodet en sædvanlig.

Hvis et eller flere af ovennævnte udsagn gælder for dig (eller du er usikker), så tal med lægen, apoteket eller tandlægen, før du tager Possia.

Børn

Possia anbefales ikke til børn og teenagere under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Possia

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler. Det skyldes, at Possia kan påvirke virkningen af nogle lægemidler, og at nogle lægemidler kan påvirke Possia.

Fortæl din læge eller apotekspersonalet, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler:

- mere end 40 mg daglig af enten simvastatin eller lovastatin (til behandling af for højt kolesterol)
- rifampicin (et antibiotikum), phenytoin, carbamazepin og phenobarbital (anvendes til at kontrollere anfald), dexamethason (til behandling af betændelsestilstande og autoimmune tilstande), digoxin (til behandling af hjertesvigt), ciclosporin (anvendes til at nedsætte din krops forsvarssystem), quinidin og diltiazem (til behandling af unormal hjerterytme), betablokkere og verapamil (til behandling af forhøjet blodtryk).

Det er især vigtigt, at du fortæller din læge eller apotekspersonalet, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler, der kan øge din risiko for blødning:

- "Orale antikoagulantia", ofte kaldet "blodfortyndende medicin", som omfatter warfarin.
- non-steroidale antiinflammatoriske midler (forkortet NSAID) der ofte tages som smertestillende medicin, såsom ibuprofen og naproxen.
- selektive serotoninoptagelseshæmmere (forkortet SSRI), der tages mod depression, såsom paroxetin, sertralin og citalopram.
- Anden medicin såsom ketoconazol (mod svampeinfektioner), clarithromycin (mod bakterielle infektioner), nefazodon (mod depression), ritonavir og atazanavir (mod hiv-infektion og aids), cisaprid (mod halsbrand), sekalealkaloider (mod migræne og hovedpine).

Fortæl også din læge, at fordi du tager Possia, kan du have en øget blødningsrisiko, hvis lægen giver dig fibrinolytika, som er medicin der kan opløse blodpropper, såsom streptokinase eller alteplase.

Brug af Possia sammen med mad og drikke

Du kan tage Possia med eller uden mad.

Graviditet og amning

Det frarådes at bruge Possia hvis du er gravid eller kan blive gravid. Kvinder skal anvende en sikker præventionsform for at undgå graviditet mens de tager denne medicin.

Tal med din læge, før du tager Possia, hvis du ammer. Din læge vil drøfte fordelene og risiciene ved at tage Possia i denne periode.

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin, hvis du er gravid eller ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Possia vil sandsynligvis ikke påvirke din evne til at køre eller betjene værktøj eller maskiner.

3. Sådan skal du tage Possia

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Så meget skal du tage

- Startdosis er to tabletter samtidig (mætningsdosis på 180 mg). Du vil sædvanligvis få denne dosis på hospitalet.
- Efter denne startdosis er den sædvanlige dosis én tablet (90 mg) to gange dagligt i op til 12 måneder, medmindre lægen siger noget andet. Tag Possia på omtrent samme tidspunkt hver dag (f.eks. én tablet morgen og aften).

Din læge vil i reglen anbefale, at du også tager acetylsalicylsyre. Det er et stof, som indgår i mange lægemidler til at forebygge blodpropper. Din læge vil fortælle dig, hvor meget du skal tage (sædvanligvis 75-150 mg dagligt).

Sådan skal du tage Possia

- Du kan tage tabletten med eller uden mad.
- Du kan kontrollere, hvornår du sidst tog en tablet Possia, ved at kigge på blisterkortet. Der er en sol (for morgen) og en måne (for aften). Så kan du nemt se, om du har taget tabletten.

Hvis du har taget for mange Possia

Hvis du har taget for mange Possia, skal du straks kontakte din læge eller tage på sygehuset. Tag medicinpakningen med. Du kan have forøget risiko for blødning.

Hvis du har glemt at tage Possia

- Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du bare tage næste dosis som normalt.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis (to doser på samme tidspunkt) som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Possia

Du må ikke holde op med at tage Possia uden først at have talt med din læge. Tag Possia regelmæssigt, så længe din læge fortsat ordinerer det. Hvis du stopper med at tage Possia, kan det øge risikoen for, at du får et hjerteanfald eller slagtilfælde, eller at du dør af en sygdom i hjertet eller blodkarrene.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De følgende bivirkninger kan forekomme ved denne medicin:

Hyppigheden af de mulige bivirkninger, som er anført nedenfor, defineres som følger: almindelig (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter), ikke almindelig (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter), sjælden (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter).

Søg straks læge, hvis du bemærker noget af det følgende - du kan have brug for akut lægebehandling:

- **Tegn på et slagtilfælde, såsom:**
 - pludselig opstået følelsesløshed eller nedsat kraft i din arm, dit ben eller ansigtet, især hvis det kun rammer den ene side af kroppen
 - pludselig opstået konfusion, problemer med at tale eller forstå andre
 - pludseligt opståede balance- eller koordinationsproblemer eller vanskeligheder med at gå
 - pludselig opstået svimmelhed eller pludselig svær hovedpine uden kendt årsagOvenstående er tegn på en form for slagtilfælde, der skyldes en blødning i hjernen. Denne bivirkning er ikke almindelig.
- **Blødning** – lidt blødning er almindeligt. Svære blødninger er dog ikke almindelige, men kan være livstruende. Mange forskellige typer af blødning kan blive forøget, f.eks.:
 - næseblod (almindelig)
 - blod i urinen (ikke almindelig)
 - sort afføring eller blod i afføringen (almindelig)
 - blod i øjet (ikke almindelig)
 - ophostning af blod, blod i opkast (ikke almindelig)
 - blødning fra skeden, i større mængder eller på andre tidspunkter end din normale menstruationsblødning (ikke almindelig)
 - blødning efter en operation eller efter flænger og sår ud over det sædvanlige almindelig)
 - blødning fra maveslimhinden (mavesår) (ikke almindelig)
 - blødende tandkød (ikke almindelig)
 - blødning i øret (sjælden)
 - indre blødning (sjælden)
 - blødning i led med smertefuld hævelse (sjælden).

Drøft det med lægen, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:

- **Forpustet/stakåndethed** - denne bivirkning er almindelig. Det kan skyldes din hjertesygdom eller en anden årsag, eller det kan være en bivirkning til Possia. Hvis din fornemmelse af at være stakåndet forværres eller varer længe, skal du fortælle din læge det. Din læge vil afgøre, om det skal behandles eller undersøges yderligere.

Andre mulige bivirkninger

Almindelige (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter):

- Blå mærker

Ikke almindelige (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter):

- Allergisk reaktion – udslæt, kløe eller hævelser i ansigt eller hævede læber eller tunge kan være tegn på en allergisk reaktion (se punkt 2: Det skal du vide, før du begynder at tage Possia)
- Hovedpine
- Fornemmelse af at være rundtosset, eller at rummet drejer rundt
- Mavesmerter
- Diarré eller fordøjelsesbesvær

- Kvalme eller opkastning
- Udslæt
- Kløe
- Mavekatar (gastritis)

Sjældne (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter)

- Forstoppelse
- Snurrende fornemmelse
- Forvirring

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel. Du må ikke stoppe med at tage Possia, før du har talt med dem.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på blisterkortet og æsken efter EXP.

Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Possia indeholder

- Aktivt stof: ticagrelor. Hver Possia filmovertrukket tablet indeholder 90 mg ticagrelor.
- Øvrige indholdsstoffer:
Tabletterne: mannitol (E421), dibasisk calciumfosfat, natriumstivelsesglycolat, hydroxypropylcellulose (E463), magnesiumstearat (E470b).
Tablettens filmovertræk: hypromellose (E464), titandioxid (E171), talcum, polyethylenglycol 400 og jernoxid, gul (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Filmovertrukket tablet (tablet). Tabletterne er runde, bikonvekse, gule, filmovertrukne, præget med "90" over "T" på den ene side.

Possia fås i:

- Standardblisterkort (med sol/måne-symbol) i æsker med 60 og 180 tabletter
- Kalenderblisterkort (med sol/måne-symbol) i æsker med 14, 56 og 168 tabletter
- Perforerede blisterkort i æsker med 100x1 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstillere

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

AstraZeneca AB
 S-151 85
 Södertälje
 Sverige

Fremstillere:

AstraZeneca AB
 Gärtunavägen

SE-151 85
Södertälje
Sverige

Fremstillere:
AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Storbritannien

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Possia, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

België/Belgique/Belgien

NV AstraZeneca SA
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Luxembourg/Luxemburg

NV AstraZeneca SA
Tél/Tel: + 32 2 370 48 11

България

AstraZeneca България ЕООД
Тел.: +359 2 971 25 33

Magyarország

AstraZeneca kft
Tel.: + 36 1 883 6500

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o
Tel: +420 222 807 111

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: + 356 2277 8000

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: + 49 41 03 7080

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: + 47 21 00 64 00

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: + 30 2 106871500

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 874 35 00

España

Laboratorios Almirall, S.A.
Tel: + 34 93 31 28 748

Portugal

Medinfar Produtos Farmaceuticos, S.A.
Tel: + 351 21 4997400

France

AstraZeneca
Tél: + 33 1 41 29 40 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: + 40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: + 353 1609 7100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: + 386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

AstraZeneca AB o.z.
Tel: + 421 2 5737 7777

Italia

Suomi/Finland

AstraZeneca S.p.A.
Tel: + 39 02 98011

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: + 358 10 23 010

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: + 371 67377 100

United Kingdom
AstraZeneca UK Ltd
Tel: + 44 1582 836 836

Lietuva
UAB AstraZeneca
Tel: +370 5 2660550

Denne indlægsseddel blev senest ændret .

Du kan finde yderligere oplysninger om Possia på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg