

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Possia 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 90 mg τικαγρελόρη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Στρογγυλά, αμφίκυρτα, κίτρινα δισκία σημειωμένα με '90' πάνω από 'T' στη μία πλευρά και λεία από την άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Possia, συγχρησιμοποιούμενο με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ), ενδείκνυται για την πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ενήλικες ασθενείς με Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομο (ασταθή στηθάγχη, Έμφραγμα του Μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST [NSTEMI] ή Έμφραγμα του Μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST [STEMI]) συμπεριλαμβανομένων ασθενών που αντιμετωπίζονται φαρμακευτικά, και εκείνων που αντιμετωπίζονται με διαδερμική στεφανιαία επέμβαση (PCI) ή με αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG).

Για περαιτέρω πληροφορίες, παρακαλείστε να ανατρέξετε στην παράγραφο 5.1.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η θεραπεία με Possia πρέπει να ξεκινάει με μία εφάπαξ δόση φόρτισης των 180 mg (δύο δισκία των 90 mg) και μετά να συνεχίζεται με 90 mg δύο φορές ημερησίως.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν Possia πρέπει να λαμβάνουν επίσης ΑΣΟ καθημερινά, εκτός εάν αντενδείκνυται ειδικώς. Μετά από μία αρχική δόση ΑΣΟ, το Possia πρέπει να χρησιμοποιείται με δόση συντήρησης ΑΣΟ 75-150 mg (βλέπε παράγραφο 5.1).

Η θεραπεία συνιστάται για μέχρι και 12 μήνες εκτός εάν η διακοπή του Possia ενδείκνυται κλινικά (βλέπε παράγραφο 5.1). Η εμπειρία μετά τους 12 μήνες είναι περιορισμένη.

Σε ασθενείς με Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομο, πρόωρη διακοπή οποιασδήποτε αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας, συμπεριλαμβανομένου του Possia, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακό θάνατο ή έμφραγμα του μυοκαρδίου λόγω της υποκείμενης νόσου του ασθενούς. Ως εκ τούτου, η πρόωρη διακοπή της θεραπείας πρέπει να αποφεύγεται.

Παρεκκλίσεις από τη θεραπεία πρέπει επίσης να αποφεύγονται. Ο ασθενής που παραλείπει μία δόση Possia πρέπει να λάβει μόνο ένα δισκίο 90 mg (την επόμενη δόση του) την καθορισμένη ώρα.

Οι ασθενείς υπό θεραπεία με κλοπιδογρέλη μπορούν άμεσα να αλλάξουν θεραπεία σε Possia εάν είναι απαραίτητο (βλέπε παράγραφο 5.1). Η μετάβαση από πρασουγρέλη σε Possia δεν έχει

μελετηθεί.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2). Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη θεραπεία ασθενών υπό αιμοδιύλιση και ως εκ τούτου το Possia δε συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Το Possia δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η χρήση του σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ως εκ τούτου αντενδίδκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3, 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικοί ασθενείς

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Possia σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών για την εγκεκριμένη ένδειξη στους ενήλικες δεν έχει αποδειχθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (βλέπε παράγραφο 5.1 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση. Το Possia μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 (βλέπε παράγραφο 4.8).
- Ενεργός παθολογική αιμορραγία
- Ιστορικό ενδοκρανιακής αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 4.8)
- Μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2, 4.4 και 5.2)
- Συγχωρήγηση τικαγρελόρης με ισχυρούς CYP3A4 αναστολείς (π.χ. κετοконаζόλη, κλαριθρομυκίνη, νεφαζαδόνη, ριτοναβίρη και αταζαναβίρη) αντενδίδκνυται, καθώς η συγχωρήγηση μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της έκθεσης στην τικαγρελόρη (βλέπε παράγραφο 4.4 και 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κίνδυνος αιμορραγίας

Στην κύρια δοκιμή φάσης 3 (PLATO [PLATelet Inhibition and Patient Outcomes], 18.624 ασθενείς), στα βασικά κριτήρια αποκλεισμού περιλαμβάνονταν ο αυξημένος κίνδυνος για αιμορραγία, η κλινικά σημαντική θρομβοπενία ή αναιμία, η προηγούμενη ενδοκρανιακή αιμορραγία, η γαστρεντερική αιμορραγία μέσα στους τελευταίους 6 μήνες ή μείζων χειρουργική επέμβαση μέσα στις τελευταίες 30 ημέρες. Ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα υπό θεραπεία με Possia και ΑΣΟ εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο για μη σχετιζόμενη με CABG μείζων αιμορραγία και επίσης γενικότερα για αιμορραγίες που απαιτούν ιατρική φροντίδα, δηλαδή Μείζονες + Ελάσσονες κατά PLATO αιμορραγίες, αλλά όχι για Θανατηφόρες ή Απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ως εκ τούτου, η χρήση του Possia σε ασθενείς με γνωστό αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγία πρέπει να σταθμίζεται έναντι του οφέλους αναφορικά με την πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων. Εάν ενδείκνυται κλινικά, το Possia πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στις ακόλουθες ομάδες ασθενών:

- Ασθενείς με προδιάθεση για αιμορραγία (π.χ. εξαιτίας πρόσφατου τραύματος, πρόσφατης χειρουργικής επέμβασης, διαταραχών της πήξης του αίματος, ενεργής ή πρόσφατης γαστρεντερικής αιμορραγίας). Η χρήση του Possia αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργό παθολογική αιμορραγία, σε εκείνους με ιστορικό ενδοκρανιακής αιμορραγίας και σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.3).
- Ασθενείς υπό ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (π.χ. μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), από του στόματος αντιπηκτικά και/ή ινωδολυτικά) εντός 24 ωρών από τη χορήγηση Possia.

Δεν υπάρχουν δεδομένα για το Possia αναφορικά με τα αιμοστατικά οφέλη της μετάγγισης αιμοπεταλίων. Το κυκλοφορούν Possia μπορεί να αναστείλει τα μεταγγισμένα αιμοπετάλια. Καθώς η συγχορήγηση του Possia με δεσμοπρεσσίνη δε μείωσε το χρόνο ροής, η δεσμοπρεσσίνη είναι απίθανο να είναι αποτελεσματική στον έλεγχο των κλινικών αιμορραγικών συμβάντων (βλέπε παράγραφο 4.5).

Αντινωδολυτική θεραπεία (αμινοκαπροϊκό οξύ ή τρανεξαμικό οξύ) και/ή ο ανασυνδυασμένος παράγοντας VIIa μπορεί να αυξήσουν την αιμόσταση. Το Possia μπορεί να συνεχιστεί αφού ταυτοποιηθεί και ελεγχθεί η αιτία της αιμορραγίας.

Χειρουργική επέμβαση

Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευούνται και να πληροφορούν τους ιατρούς και τους οδοντίατρους ότι λαμβάνουν Possia πριν από τον προγραμματισμό για οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση και πριν ληφθεί οποιοδήποτε νέο φαρμακευτικό προϊόν.

Σε ασθενείς της μελέτης PLATO που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG), το Possia παρουσίασε περισσότερη αιμορραγία από την κλοπιδογρέλη όταν διακόπηκε μέσα σε 1 ημέρα πριν από την χειρουργική επέμβαση, αλλά παρόμοιο ποσοστό μειζόνων αιμορραγιών σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη μετά τη διακοπή της θεραπείας 2 ή περισσότερες ημέρες πριν την χειρουργική επέμβαση (βλέπε παράγραφο 4.8). Εάν ο ασθενής πρόκειται να υποβληθεί σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση και δεν είναι επιθυμητή η αντιαιμοπεταλιακή δράση, το Possia πρέπει να διακόπτεται 7 ημέρες πριν τη χειρουργική επέμβαση (βλέπε παράγραφο 5.1).

Ασθενείς σε κίνδυνο για επεισόδια βραδυκαρδίας

Εξαιτίας της παρατήρησης κυρίως ασυμπτωματικών κοιλιακών παύσεων σε μία πρώιμη κλινική μελέτη, ασθενείς σε αυξημένο κίνδυνο για επεισόδια βραδυκαρδίας (π.χ. ασθενείς χωρίς βηματοδότη που έχουν σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, 2^{ου} ή 3^{ου} βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό ή συγκοπτή σχετιζόμενη με βραδυκαρδία) αποκλείστηκαν από την κύρια μελέτη PLATO αξιολόγησης της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του Possia. Ως εκ τούτου, λόγω περιορισμένης κλινικής εμπειρίας, το Possia πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε τέτοιους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.1).

Επιπλέον, πρέπει να δίνεται προσοχή όταν χορηγείται Possia ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επάγουν βραδυκαρδία. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν στοιχεία κλινικά σημαντικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων στη δοκιμή PLATO μετά από ταυτόχρονη χορήγηση με ένα ή περισσότερα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επάγουν βραδυκαρδία (π.χ. 96% β-αποκλειστές, 33% αποκλειστές διαύλων ασβεστίου διλτιαζέμη και βεραπαμίλη, και 4% διγοξίνη) (βλέπε παράγραφο 4.5).

Κατά τη διάρκεια της υπομελέτης Holter στην PLATO, περισσότεροι ασθενείς είχαν κοιλιακές παύσεις ≥ 3 δευτερόλεπτα με την τικαγρελόρη από ό,τι με την κλοπιδογρέλη κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου τους. Η αύξηση των κοιλιακών παύσεων με την τικαγρελόρη, που ανιχνεύθηκαν με Holter, ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια από ό,τι στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, αλλά όχι στον ένα μήνα υπό τικαγρελόρη ή σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη. Δεν υπήρχαν ανεπιθύμητες κλινικές επιπτώσεις σχετιζόμενες με αυτήν την διαταραχή (συμπεριλαμβανομένης της συγκοπής ή της τοποθέτησης βηματοδότη) σε αυτόν τον πληθυσμό

ασθενών (βλέπε παράγραφο 5.1).

Δύσπνοια

Δύσπνοια αναφέρθηκε από το 13,8% των ασθενών υπό θεραπεία με Possia και από το 7,8% των ασθενών υπό θεραπεία με κλοπιδογρέλη. Στο 2,2% των ασθενών, οι ερευνητές θεώρησαν ότι η δύσπνοια σχετίζεται αιτιολογικά με τη θεραπεία με Possia. Είναι συνήθως ήπια έως μέτρια σε ένταση και συχνά υποχωρεί χωρίς να χρειάζεται διακοπή της θεραπείας. Ασθενείς με άσθμα/Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) μπορεί να έχουν αυξημένο απόλυτο κίνδυνο να εμφανίσουν δύσπνοια με το Possia (βλέπε παράγραφο 4.8). Η τικαγρελόρη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό άσθματος και/ή ΧΑΠ. Ο μηχανισμός δεν έχει διευκρινιστεί. Εάν ο ασθενής αναφέρει νέα, παρατεταμένη ή επιδεινωμένη δύσπνοια αυτό πρέπει να διερευνηθεί πλήρως και αν δεν είναι ανεκτή, η θεραπεία με Possia πρέπει να διακοπεί.

Αύξηση κρεατινίνης

Τα επίπεδα κρεατινίνης μπορεί να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Possia (βλέπε παράγραφο 4.8). Ο μηχανισμός δεν έχει διευκρινιστεί. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να ελέγχεται μετά από ένα μήνα και στη συνέχεια σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική, δίνοντας ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς ≥ 75 ετών, ασθενείς με μέτρια/σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και σε εκείνους που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II.

Αύξηση ουρικού οξέος

Στη μελέτη PLATO, οι ασθενείς υπό τικαγρελόρη είχαν υψηλότερο κίνδυνο για υπερουριχαιμία από εκείνους τους ασθενείς που λάμβαναν κλοπιδογρέλη (βλέπε παράγραφο 4.8). Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν χορηγείται τικαγρελόρη σε ασθενείς με ιστορικό υπερουριχαιμίας ή ουρικής αρθρίτιδας. Ως προληπτικό μέτρο, δεν ενθαρρύνεται η χρήση τικαγρελόρης σε ασθενείς με νεφροπάθεια από ουρικό οξύ.

Άλλα

Με βάση τη συσχέτιση που παρατηρήθηκε στην PLATO μεταξύ της δόσης συντήρησης του ΑΣΟ και της σχετικής αποτελεσματικότητας της τικαγρελόρης σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη, η συγχορήγηση του Possia και υψηλών δόσεων συντήρησης ΑΣΟ (>300 mg) δε συνιστάται (βλέπε παράγραφο 5.1).

Η συγχορήγηση του Possia με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη, κλαριθρομυκίνη, νεφαζοδόνη, ριτοναβίρη και αταζαναβίρη) αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3 και 4.5). Η συγχορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της έκθεσης στο Possia (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση τικαγρελόρης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, δεξαμεθαζόνη, φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη και φαινοβαρβιτάλη) αποθαρρύνεται, καθώς η συγχορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε μείωση στην έκθεση και την αποτελεσματικότητα της τικαγρελόρης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση Possia και υποστρωμάτων του CYP3A4 με στενό θεραπευτικό δείκτη (δηλαδή σιζαπρίδη και αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας) δεν συνιστάται, καθώς η τικαγρελόρη μπορεί να αυξήσει την έκθεση σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα (βλέπε παράγραφο 4.5). Η ταυτόχρονη χρήση του Possia με δόσεις σιμβαστατίνης ή λοβαστατίνης μεγαλύτερες από 40 mg δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συνιστάται στενή κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση κατά τη χορήγηση διγοξίνης ταυτόχρονα με το Possia (βλέπε παράγραφο 4.5).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ταυτόχρονη χρήση του Possia με ισχυρούς αναστολείς της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (Ρ-gP) (π.χ. βεραπαμίλη, κινιδίνη, κυκλοσπορίνη), οι οποίοι μπορεί να αυξήσουν την έκθεση στην τικαγρελόρη. Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί ο συνδυασμός, η ταυτόχρονη χρήση τους πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η τικαγρελόρη είναι κυρίως υπόστρωμα του CYP3A4 και ήπιος αναστολέας του CYP3A4. Η τικαγρελόρη είναι επίσης υπόστρωμα και ασθενής αναστολέας της P-gr και ενδέχεται να αυξάνει την έκθεση των P-gr υποστρωμάτων.

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο Possia

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP3A4
Αναστολείς του CYP3A4

- Ισχυροί CYP3A4 αναστολείς – Συγχορήγηση κετοконаζόλης με τικαγρελόρη αύξησε τη C_{max} και την AUC της τικαγρελόρης κατά 2,4 φορές και 7,3 φορές, αντίστοιχα. Η C_{max} και η AUC του δραστικού μεταβολίτη μειώθηκαν κατά 89% και 56%, αντίστοιχα. Αναμένεται άλλοι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 (κλαριθρομυκίνη, νεφαζοδόνη, ριτοναβίρη και αταζαναβίρη) να έχουν παρόμοιες επιδράσεις και η ταυτόχρονη χρήση τους με το Possia αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3 και 4.4).
- Μέτριοι CYP3A4 αναστολείς – Συγχορήγηση διλτιαζέμης με τικαγρελόρη αύξησε τη C_{max} της τικαγρελόρης κατά 69% και την AUC κατά 2,7 φορές και μείωσε τη C_{max} του δραστικού μεταβολίτη κατά 38%, ενώ η AUC παρέμεινε αμετάβλητη. Δεν υπήρξε επίδραση της τικαγρελόρης στα επίπεδα διλτιαζέμης στο πλάσμα. Άλλοι μέτριοι CYP3A4 αναστολείς (π.χ. αμπρεναβίρη, απρεπιτάντη, ερυθρομυκίνη και φλουκοναζόλη) αναμένεται να έχουν παρόμοια επίδραση και μπορούν επίσης να συγχορηγηθούν με Possia.

Επαγωγείς του CYP3A

Συγχορήγηση ριφαμπικίνης με τικαγρελόρη μείωσε τη C_{max} και την AUC της τικαγρελόρης κατά 73% και 86%, αντίστοιχα. Η C_{max} του δραστικού μεταβολίτη ήταν αμετάβλητη και η AUC μειώθηκε κατά 46%, αντίστοιχα. Αναμένεται άλλοι CYP3A επαγωγείς (π.χ. δεξαμεθαζόνη, φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη και φαινοβαρβιτάλη) να μειώνουν παρομοίως την έκθεση στο Possia. Η συγχορήγηση της τικαγρελόρης με ισχυρούς CYP3A επαγωγείς μπορεί να μειώσει την έκθεση και την αποτελεσματικότητα της τικαγρελόρης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Άλλα

Κλινικές μελέτες φαρμακολογικής αλληλεπίδρασης έδειξαν ότι η συγχορήγηση τικαγρελόρης με ηπαρίνη, ενοξαπαρίνη και ΑΣΟ ή δεσμοπρεσσίνη δεν είχε καμία επίδραση στην φαρμακοκινητική της τικαγρελόρης ή στο δραστικό μεταβολίτη ή στην ADP-επαγόμενη συσσώρευση των αιμοπεταλίων σε σύγκριση με την τικαγρελόρη μόνη της. Εάν ενδείκνυται κλινικά, φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβάλλουν την αιμόσταση πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε συνδυασμό με το Possia (βλέπε παράγραφο 4.4).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ταυτόχρονη χρήση του Possia με ισχυρούς P-gr αναστολείς (π.χ. βεραπαμίλη, κινιδίνη, κυκλοσπορίνη) οι οποίοι μπορεί να αυξήσουν την έκθεση στην τικαγρελόρη. Εάν ενδείκνυται κλινικά, η ταυτόχρονη χρήση τους πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλέπε παράγραφο 4.4).

Επιδράσεις του Possia σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP3A4

- *Σιμβαστατίνη* – Συγχορήγηση τικαγρελόρης με σιμβαστατίνη αύξησε τη C_{max} της σιμβαστατίνης κατά 81% και την AUC κατά 56% και αύξησε τη C_{max} του οξέος της σιμβαστατίνης κατά 64% και την AUC κατά 52% με κάποιες μεμονωμένες αυξήσεις ίσες με 2 έως 3 φορές. Συγχορήγηση τικαγρελόρης με δόσεις σιμβαστατίνης που ξεπερνούν τα 40 mg ημερησίως μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες της σιμβαστατίνης και πρέπει να σταθμίζονται έναντι του δυνητικού οφέλους. Δεν υπήρξε επίδραση της σιμβαστατίνης στα

επίπεδα της τικαγρελόρης στο πλάσμα. Το Possia μπορεί να έχει παρόμοιες επιδράσεις στη λοβαστατίνη. Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση του Possia με δόσεις συμβαστατίνης ή λοβαστατίνης μεγαλύτερες από 40 mg (βλέπε παράγραφο 4.4).

- *Ατορβαστατίνη* – Συγχωρήγηση ατορβαστατίνης και τικαγρελόρης αύξησε τη C_{max} του οξέος της ατορβαστατίνης κατά 23% και την AUC κατά 36%. Παρατηρήθηκαν παρόμοιες αυξήσεις των AUC και C_{max} για όλους τους μεταβολίτες του οξέος της ατορβαστατίνης. Αυτές οι αυξήσεις δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.
- Παρόμοια επίδραση σε άλλες στατίνες που μεταβολίζονται από το CYP3A4 δε μπορεί να αποκλειστεί. Οι ασθενείς στην PLATO που λάμβαναν τικαγρελόρη έλαβαν μία ποικιλία στατινών, χωρίς να υπάρχει ανησυχία για συσχέτιση με την ασφάλεια των στατινών στο 93% της κοορτής της PLATO που λάμβανε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Η τικαγρελόρη είναι ήπιος αναστολέας του CYP3A4. Συγχωρήγηση Possia και υποστρωμάτων του CYP3A4 με στενό θεραπευτικό δείκτη (δηλαδή σιζαπρίδη ή αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας) δεν συνιστάται, καθώς η τικαγρελόρη μπορεί να αυξήσει την έκθεση σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2C9

Συγχωρήγηση του Possia με τολβουταμίδη δεν μετέβαλε τα επίπεδα πλάσματος κανενός από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα, γεγονός το οποίο υποδηλώνει ότι η τικαγρελόρη δεν είναι αναστολέας του CYP2C9 και είναι απίθανο να μεταβάλει το μεταβολισμό φαρμάκων που μεταβολίζονται μέσω του CYP2C9 όπως η βαρφαρίνη και η τολβουταμίδη.

Από του στόματος αντισυλληπτικά

Συγχωρήγηση του Possia με λεβονοργεστρέλη και αιθυνιλοιστραδιόλη αύξησε την έκθεση στην αιθυνιλοιστραδιόλη περίπου κατά 20% αλλά δε μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της λεβονοργεστρέλης. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική επίδραση στην αποτελεσματικότητα των από του στόματος αντισυλληπτικών όταν η λεβονοργεστρέλη και η αιθυνιλοιστραδιόλη συγχωρηγούνται με Possia.

Υποστρώματα P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) (συμπεριλαμβανομένων διγοξίνης, κυκλοσπορίνης)

Ταυτόχρονη χορήγηση του Possia αύξησε τη C_{max} της διγοξίνης κατά 75% και την AUC κατά 28%. Τα μέσα κατώτερα επίπεδα διγοξίνης αυξήθηκαν περίπου κατά 30% με συγχωρήγηση με τικαγρελόρη, με ορισμένες μεμονωμένες μέγιστες αυξήσεις έως 2 φορές. Παρουσία διγοξίνης, η C_{max} και η AUC της τικαγρελόρης και του δραστικού μεταβολίτη της δεν επηρεάστηκαν. Ως εκ τούτου, συνιστάται κατάλληλη κλινική και/ή εργαστηριακή παρακολούθηση όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με Possia φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό δείκτη που εξαρτώνται από την P-gp, όπως η διγοξίνη ή η κυκλοσπορίνη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Άλλη ταυτόχρονη θεραπεία

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επάγουν βραδυκαρδία

Λόγω της παρατήρησης κυρίως ασυμπτωματικών κοιλιακών παύσεων και βραδυκαρδίας, πρέπει να δίνεται προσοχή όταν χορηγείται Possia ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επάγουν βραδυκαρδία (βλέπε παράγραφο 4.4). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις κλινικά σημαντικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων στη δοκιμή PLATO μετά από ταυτόχρονη χορήγηση με ένα ή περισσότερα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επάγουν βραδυκαρδία (π.χ. 96% β-αποκλειστές, 33% αποκλειστές διαύλων ασβεστίου διλτιαζέμη και βεραπαμίνη, και 4% διγοξίνη).

Στη μελέτη PLATO, το Possia χορηγήθηκε συχνά με ΑΣΟ, αναστολείς αντλίας πρωτονίων, στατίνες, β-αποκλειστές, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης σύμφωνα με την ανάγκη της συνυπάρχουσας κατάστασης για μακροχρόνια χρήση και επίσης με ηπαρίνη, ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους και ενδοφλέβιους GpIIb/IIIa αναστολείς για μικρά διαστήματα (βλέπε παράγραφο 5.1). Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις κλινικά σημαντικών ανεπιθύμητων αλληλεπιδράσεων με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Η συγχωρήγηση του Possia με ηπαρίνη, ενοξαπαρίνη ή δεσμοπρεσσίνη δεν είχε επίδραση στον προσδιορισμό του χρόνου ενεργοποίησης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT), του ενεργοποιημένου χρόνου πήξης (ACT) ή του παράγοντα Χα. Ωστόσο, λόγω των δυνητικών φαρμακοδυναμικών αλληλεπιδράσεων, πρέπει να δίνεται προσοχή στην ταυτόχρονη χορήγηση του Possia με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι μεταβάλλουν την αιμόσταση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Λόγω αναφορών σε ανωμαλίες δερματικής αιμορραγίας με SSRIs (π.χ. παροξετίνη, σεφτραλίνη και σιταλοπράμη), συνιστάται προσοχή όταν χορηγούνται SSRIs με Possia καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για αιμορραγία.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα ώστε να αποφύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Possia.

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της τικαγρελόρης σε έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε ζώα έδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Το Possia δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα από ζώα έχουν δείξει ότι η τικαγρελόρη και οι δραστηριοί μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος για τα νεογνίδια/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να ληφθεί απόφαση για τη διακοπή του θηλασμού ή τη διακοπή/αποχή από τη θεραπεία με Possia λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Η τικαγρελόρη δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα σε αρσενικά και θηλυκά ζώα (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις του Possia στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Το Possia δεν αναμένεται να έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια του Possia σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα (UA, NSTEMI και STEMI) αξιολογήθηκε στην κύρια μεγάλη μελέτη φάσης 3 PLATO (μελέτη [PLA]Telet Inhibition and Patient Outcomes), 18.624 ασθενείς), η οποία συνέκρινε ασθενείς υπό θεραπεία με Possia (δόση φόρτισης των 180 mg Possia και δόση συντήρησης των 90 mg δύο φορές ημερησίως) με ασθενείς υπό θεραπεία με κλοπιδογρέλη (300-600 mg δόση φόρτισης ακολουθούμενη από δόση συντήρησης 75 mg άπαξ ημερησίως) και στις δύο περιπτώσεις σε συνδυασμό με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) και άλλες καθιερωμένες θεραπείες.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν τικαγρελόρη ήταν δύσπνοια, μώλωπες και επίσταξη. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε μεγαλύτερα ποσοστά σε σχέση με την ομάδα της κλοπιδογρέλης.

Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν προσδιοριστεί μετά από μελέτες με το Possia (Πίνακας

1).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατηγοριοποιούνται σύμφωνα με τη συχνότητα και την κατηγορία/οργανικό σύστημα. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται σύμφωνα με την ακόλουθη συνθήκη: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$), Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες ανά συχνότητα και Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα		
Συχνές	Όχι Συχνές	Σπάνιες
Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα		
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>		
		Υπερουριχαιμία ^a
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>		
		Σύγχυση
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>		
	Ενδοκρανιακή αιμορραγία ^b , Ζάλη, Κεφαλαλγία	Παραισθησία
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>		
	Αιμορραγία του οφθαλμού (ενδοφθάλμια, του επιπεφυκότα, του αμφιβληστροειδούς)	
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</i>		
		Ωτορραγία, Ίλιγγος
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i>		
Δύσπνοια ^γ , Επίσταξη	Αιμόπτυση	
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</i>		
Γαστρεντερική αιμορραγία ^δ	Αιματέμεση, Αιμορραγία γαστρεντερικού έλκους ^ε , Αιμορραγία αιμορροΐδων, Γαστρίτιδα, Στοματική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένης ουλορραγίας), Έμετος, Διάρροια, Κοιλιακό άλγος, Ναυτία, Δυσπεψία	Οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία, Δυσκοιλιότητα
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>		
Υποδωρία ή δερματική αιμορραγία ^ς , Μωλωπισμός ^ζ	Εξάνθημα, Κνησμός	
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>		
		Αίμαρθρο ^η
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>		
	Αιμορραγία των ουροφόρων οδών ^ι	
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i>		
	Κολπική αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένης μητρορραγίας)	
<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>		
		Κρεατινίνη αίματος αυξημένη
<i>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</i>		

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες ανά συχνότητα και Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα		
Συχνές	Όχι Συχνές	Σπάνιες
Αιμορραγία στη θέση της επέμβασης ^θ	Αιμορραγία μετά από επέμβαση, Αιμορραγία	Αιμορραγία τραύματος, Μετατραυματική αιμορραγία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		
	Υπερευαισθησία περιλαμβανομένου αγγειοοιδήματος	

Όροι πολλαπλά σχετιζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών έχουν ομαδοποιηθεί στον πίνακα και περιλαμβάνουν ιατρικούς όρους όπως περιγράφονται παρακάτω:

- ^α Υπερουριχαιμία, Αυξημένο ουρικό οξύ στο αίμα
^β Εγκεφαλική αιμορραγία, Ενδοκρανιακή αιμορραγία, Αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
^γ Δύσπνοια, Δύσπνοια μετά από κόπωση, Δύσπνοια κατά την ηρεμία, Νυχτερινή δύσπνοια
^δ Γαστρεντερική αιμορραγία, Αιμορραγία του ορθού, Αιμορραγία του εντέρου, Μέλαινα, Λανθάνουσα αιμορραγία
^ε Αιμορραγία γαστρεντερικού έλκους, Αιμορραγία γαστρικού έλκους, Αιμορραγία δωδεκαδακτυλικού έλκους, Αιμορραγία πεπτικού έλκους
^{στ} Υποδόριο αιμάτωμα, Αιμορραγία δέρματος, Υποδόρια αιμορραγία, Πετέχειες
^ζ Μώλωπας, Αιμάτωμα, Εκχύμωση, Αυξημένη τάση εκχυμώσεων, Μετατραυματικό αιμάτωμα
^η Αιματοουρία, Αίμα στα ούρα υπάρχει, Αιμορραγία των ουροφόρων οδών
^θ Αιμορραγία στη θέση παρακέντησης του αγγείου, Αιμάτωμα στη θέση παρακέντησης του αγγείου, Αιμορραγία της θέσης ένεσης, Αιμορραγία στη θέση παρακέντησης, Αιμορραγία στη θέση του καθετήρα
[#] Δεν υπήξαν αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών αίμαθρου στην ομάδα της τικαγρελόρης (n=9235) στη μελέτη PLATO, η συχνότητα υπολογίστηκε με τη χρήση του ανώτερου ορίου του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης για τη σημειακή εκτίμηση (με βάση το 3/X, όπου το X αντιπροσωπεύει το συνολικό μέγεθος του δείγματος π.χ. 9235). Αυτό υπολογίστηκε ως 3/9235 που ισοδυναμεί με την κατηγορία συχνότητας «σπάνιες».

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αιμορραγία

Τα συνολικά αποτελέσματα της επίπτωσης αιμορραγίας στη μελέτη PLATO παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2 – Εκτίμηση Kaplan-Meier της επίπτωσης Αιμορραγίας ανά θεραπεία

	Possia (%/έτος) N=9235	Κλοπιδογρέλη (%/έτος) N=9186	Τιμή p
Συνολικές Μείζονες κατά PLATO	11,6	11,2	0,4336
Μείζονες Θανατηφόρες/Απειλητικές για τη ζωή κατά PLATO	5,8	5,8	0,6988
Μείζονες μη σχετιζόμενες με CABG κατά PLATO	4,5	3,8	0,0264
Μείζονες μη σχετιζόμενες με διαδικασίες κατά PLATO	3,1	2,3	0,0058
Συνολικές Μείζονες + Ελάσσονες κατά PLATO	16,1	14,6	0,0084
Μείζονες + ελάσσονες μη σχετιζόμενες με διαδικασίες κατά PLATO	5,9	4,3	<0,0001
Μείζονες κατά TIMI	7,9	7,7	0,5669
Μείζονες + Ελάσσονες κατά TIMI	11,4	10,9	0,3272

Ορισμοί κατηγοριών αιμορραγίας

Μείζων Θανατηφόρα/Απειλητική για τη ζωή Αιμορραγία: Κλινικά εμφανής με >50 g/l μείωση της αιμοσφαιρίνης ή μετάγγιση ≥ 4 μονάδων ερυθροκυττάρων, ή θανατηφόρα, ή ενδοκρανιακή, ή ενδοπερικαρδιακή με καρδιακό επιπωματισμό, ή με υποογκαιμική καταπληξία ή σοβαρή υπόταση που απαιτεί παράγοντες αύξησης της πίεσης του αίματος ή χειρουργική επέμβαση.

Μείζων Άλλη: Κλινικά εμφανής με 30-50 g/l μείωση της αιμοσφαιρίνης ή μετάγγιση 2-3 μονάδων ερυθροκυττάρων, ή προκαλούσα σημαντική ανικανότητα.

Ελάσσων Αιμορραγία: Απαιτεί ιατρική παρέμβαση για διακοπή ή θεραπεία της αιμορραγίας.

Μείζων αιμορραγία κατά TIMI: Κλινικά εμφανής με >50 g/l μείωση της αιμοσφαιρίνης ή ενδοκρανιακή αιμορραγία.

Το Possia και η κλοπιδογρέλη δε διέφεραν στο ποσοστό της Μείζονος Θανατηφόρας/Απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας κατά PLATO, της συνολικής Μείζονος αιμορραγίας κατά PLATO, της Μείζονος αιμορραγίας κατά TIMI ή της Ελάσσονος αιμορραγίας κατά TIMI (Πίνακας 2). Ωστόσο, εμφανίστηκαν περισσότερες συνδυασμένες κατά PLATO Μείζονες + Ελάσσονες αιμορραγίες με την τικαγρελόρη σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη. Λίγοι ασθενείς στην PLATO είχαν θανατηφόρα αιμορραγία: 20 (0,2%) για την τικαγρελόρη και 23 (0,3%) για την κλοπιδογρέλη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η ηλικία, το φύλο, το βάρος σώματος, η φυλή, η γεωγραφική περιοχή, οι συνυπάρχουσες καταστάσεις, η συγχρησιμοποιούμενη θεραπεία και το ιατρικό ιστορικό, συμπεριλαμβανομένου προηγούμενου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, δεν προέβλεψαν ούτε τη συνολική, ούτε τη μη σχετιζόμενη με διαδικασίες κατά PLATO Μείζονα αιμορραγία. Έτσι, καμία συγκεκριμένη ομάδα δεν αναγνωρίστηκε υπό κίνδυνο για καμία υποομάδα αιμορραγίας.

Αιμορραγία σχετιζόμενη με αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG): Στη μελέτη PLATO, το 42% από τους 1584 ασθενείς (12% της κοορτής) που υποβλήθηκαν σε CABG είχαν Μείζονα Θανατηφόρα/Απειλητική για τη ζωή αιμορραγία κατά PLATO χωρίς διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Θανατηφόρα αιμορραγία σχετιζόμενη με CABG παρουσιάστηκε σε 6 ασθενείς σε κάθε θεραπευτική ομάδα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αιμορραγία μη σχετιζόμενη με αορτοστεφανιαία παράκαμψη και μη σχετιζόμενη με οποιαδήποτε διαδικασία: Το Possia και η κλοπιδογρέλη δεν διέφεραν στη μη σχετιζόμενη με CABG, κατά PLATO Μείζονα Θανατηφόρα/Απειλητική για τη ζωή αιμορραγία, αλλά η κατά PLATO οριζόμενες Συνολική Μείζονα, Μείζων κατά TIMI και Μείζων + Ελάσσων κατά TIMI αιμορραγίες ήταν πιο συχνές με την τικαγρελόρη. Ομοίως, όταν αφαιρέθηκαν όλες οι σχετιζόμενες με διαδικασίες αιμορραγίες, περισσότερες αιμορραγίες παρουσιάστηκαν με την τικαγρελόρη από ό,τι με την κλοπιδογρέλη (Πίνακας 2). Η διακοπή της θεραπείας εξαιτίας της μη σχετιζόμενης με διαδικασία αιμορραγίας ήταν πιο συχνή για την τικαγρελόρη (2,9%) από ό,τι για την κλοπιδογρέλη (1,2%, $p<0,001$).

Ενδοκρανιακή αιμορραγία: Υπήρξαν πιο πολλές μη σχετιζόμενες με διαδικασίες ενδοκρανιακές αιμορραγίες με την τικαγρελόρη ($n=27$ αιμορραγίες σε 26 ασθενείς, 0,3%) από ό,τι με την κλοπιδογρέλη ($n=14$ αιμορραγίες, 0,2%), από τις οποίες 11 αιμορραγίες με τικαγρελόρη και 1 με κλοπιδογρέλη ήταν θανατηφόρες. Δεν υπήρχε διαφορά στις συνολικές θανατηφόρες αιμορραγίες.

Δύσπνοια

Δύσπνοια, μία αίσθηση δυσκολίας στην αναπνοή, έχει αναφερθεί από ασθενείς υπό θεραπεία με Possia. Τα ανεπιθύμητα συμβάντα δύσπνοιας (δύσπνοια, δύσπνοια κατά την ηρεμία, δύσπνοια μετά από κόπωση, δύσπνοια παροξυσμική νυχτερινή και νυχτερινή δύσπνοια), όταν συνδυάστηκαν, αναφέρθηκαν από το 13,8% των ασθενών υπό θεραπεία με τικαγρελόρη και από το 7,8% των ασθενών υπό θεραπεία με κλοπιδογρέλη. Στο 2,2% των ασθενών που έλαβαν τικαγρελόρη και στο 0,6% εκείνων που έλαβαν κλοπιδογρέλη οι ερευνητές θεώρησαν ότι η δύσπνοια σχετίζεται αιτιολογικά με τη θεραπεία στη μελέτη PLATO, ενώ λίγα περιστατικά ήταν σοβαρά (0,14% τικαγρελόρη και 0,02% κλοπιδογρέλη), (βλέπε παράγραφο 4.4). Τα περισσότερα αναφερθέντα συμπτώματα δύσπνοιας ήταν ήπια έως μέτρια σε ένταση και τα περισσότερα αναφέρθηκαν ως ένα μονήρες επεισόδιο αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας.

Σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη, οι ασθενείς με άσθμα/ΧΑΠ υπό θεραπεία με τικαγρελόρη μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μη σοβαρής δύσπνοιας (3,29% τικαγρελόρη έναντι 0,53% κλοπιδογρέλη) και σοβαρής δύσπνοιας (0,38% τικαγρελόρη έναντι 0,00% κλοπιδογρέλη). Σε απόλυτους όρους, ο κίνδυνος ήταν υψηλότερος από τον συνολικό πληθυσμό της PLATO. Η τικαγρελόρη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό άσθματος και/ή ΧΑΠ (βλέπε παράγραφο 4.4).

Περίπου το 30% των επεισοδίων υποχώρησαν μέσα σε 7 ημέρες. Η μελέτη PLATO συμπεριέλαβε ασθενείς που είχαν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ή άσθμα στην έναρξη. Αυτοί οι ασθενείς και οι ηλικιωμένοι ήταν πιο πιθανό να αναφέρουν δύσπνοια. Στην περίπτωση του Possia, το 0,9% των ασθενών διέκοψε το φάρμακο της μελέτης λόγω δύσπνοιας, σε σύγκριση με το 0,1% που λάμβανε κλοπιδογρέλη. Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης δύσπνοιας με το Possia δεν σχετίζεται με νέα ή επιδεινούμενη καρδιακή ή πνευμονική νόσο (βλέπε παράγραφο 4.4). Το Possia δεν επηρεάζει τις δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας.

Έρευνες

Αυξήσεις κρεατινίνης: Στην PLATO, οι συγκεντρώσεις της κρεατινίνης στον ορό αυξήθηκαν σημαντικά κατά >30% στο 25,5% των ασθενών που λάμβαναν τικαγρελόρη σε σύγκριση με το 21,3% των ασθενών που λάμβαναν κλοπιδογρέλη και κατά >50% στο 8,3% των ασθενών που λάμβαναν τικαγρελόρη σε σύγκριση με το 6,7% των ασθενών που λάμβαναν κλοπιδογρέλη. Οι αυξήσεις της κρεατινίνης κατά >50% ήταν πιο έντονες σε ασθενείς >75 ετών (τικαγρελόρη 13,6% έναντι κλοπιδογρέλης 8,8%), σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία κατά την έναρξη (τικαγρελόρη 17,8% έναντι κλοπιδογρέλης 12,5%) και σε ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονη θεραπεία με αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (τικαγρελόρη 11,2% έναντι κλοπιδογρέλης 7,1%). Εντός αυτών των υποομάδων, οι σχετικές με τους νεφρούς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδηγούσαν σε διακοπή του φαρμάκου της μελέτης ήταν παρόμοιες μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων. Το σύνολο των νεφρικών ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν ήταν 4,9% για την τικαγρελόρη έναντι 3,8% για την κλοπιδογρέλη, ωστόσο από τους ερευνητές θεωρήθηκε ως αιτιολογικά σχετικό με τη θεραπεία παρόμοιο ποσοστό αναφερόμενων συμβάντων, 54 (0,6%) για την τικαγρελόρη και 43 (0,5%) για την κλοπιδογρέλη.

Αυξήσεις ουρικού οξέος: Στη μελέτη PLATO, η συγκέντρωση ουρικού οξέος στον ορό αυξήθηκε περισσότερο από το ανώτερο φυσιολογικό όριο στο 22% των ασθενών που λάμβαναν τικαγρελόρη σε σύγκριση με το 13% των ασθενών που λάμβαναν κλοπιδογρέλη. Η μέση συγκέντρωση ουρικού οξέος στον ορό αυξήθηκε περίπου κατά 15% με την τικαγρελόρη σε σύγκριση με περίπου κατά 7,5% με την κλοπιδογρέλη και μετά τη διακοπή της θεραπείας, μειώθηκε περίπου κατά 7% για την τικαγρελόρη αλλά δεν παρατηρήθηκε μείωση για την κλοπιδογρέλη. Οι σχετικές με υπερουριχαιμία ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν 0,5% για την τικαγρελόρη έναντι 0,2% για την κλοπιδογρέλη. Από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, το 0,05% για την τικαγρελόρη έναντι του 0,02% για την κλοπιδογρέλη θεωρήθηκαν από τους ερευνητές ότι σχετίζονταν αιτιολογικά. Για την ουρική αρθρίτιδα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν 0,2% για την τικαγρελόρη έναντι 0,1% για την κλοπιδογρέλη. Καμία από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες δεν αξιολογήθηκε από τους ερευνητές ως αιτιολογικά σχετική.

4.9 Υπερδοσολογία

Η τικαγρελόρη είναι καλά ανεκτή σε εφάπαξ δόσεις μέχρι και 900 mg. Η γαστρεντερική τοξικότητα ήταν δοσοπεριοριστική σε μία μελέτη αύξησης της εφάπαξ δόσης. Άλλες κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν με την υπερδοσολογία περιλαμβάνουν δύσπνοια και κοιλιακές παύσεις (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, παρατηρήστε για την εμφάνιση αυτών των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών και εξετάστε την περίπτωση παρακολούθησης με ηλεκτροκαρδιογράφημα.

Επί του παρόντος δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για να αναστρέψει τις επιδράσεις του Possia, και το Possia δεν αναμένεται να απομακρυνθεί με αιμοδύλιση (βλέπε παράγραφο 4.4). Η θεραπεία της υπερδοσολογίας πρέπει να ακολουθεί τις καθιερωμένες τοπικές ιατρικές πρακτικές. Η αναμενόμενη επίδραση της υπερβολικής δόσης Possia είναι η παρατεταμένη διάρκεια του αιμορραγικού κινδύνου που σχετίζεται με την αναστολή των αιμοπεταλίων. Αν παρουσιαστεί αιμορραγία, πρέπει να ληφθούν κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολείς της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων εξαιρουμένης της ηπαρίνης, κωδικός ATC: B01AC24

Μηχανισμός δράσης

Το Rossia περιέχει τικαγρελόρη, μέλος της χημικής τάξης των κυκλοπεντυλοτριαζολοπυριμιδινών (CPTP), η οποία είναι εκλεκτικός ανταγωνιστής του υποδοχέα της διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP) και η οποία δρώντας στον P2Y₁₂ υποδοχέα του ADP, μπορεί να εμποδίσει την ενεργοποίηση και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων η οποία γίνεται με τη μεσολάβηση του ADP. Η τικαγρελόρη είναι δραστική από του στόματος και αλληλεπιδρά αναστρέψιμα με τον P2Y₁₂ υποδοχέα του ADP των αιμοπεταλίων. Η τικαγρελόρη δεν αλληλεπιδρά με την ίδια την περιοχή σύνδεσης του ADP αλλά αλληλεπιδρά με τον P2Y₁₂ υποδοχέα του ADP των αιμοπεταλίων για να εμποδίσει τη μεταγωγή σήματος.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Έναρξη της δράσης

Σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο υπό θεραπεία με ΑΣΟ, η τικαγρελόρη επιδεικνύει ταχεία έναρξη της φαρμακολογικής δράσης όπως επιδεικνύεται από τη μέση Αναστολή της Συσσώρευσης των Αιμοπεταλίων για την τικαγρελόρη στη 0,5 ώρα μετά από 180 mg δόση φόρτισης κατά περίπου 41%, με μέγιστη Αναστολή της Συσσώρευσης των Αιμοπεταλίων 89% στις 2-4 ώρες μετά τη δόση, η οποία διατηρείται μεταξύ 2-8 ωρών. Το 90% των ασθενών είχε τελικό βαθμό Αναστολής της Συσσώρευσης των Αιμοπεταλίων >70% εντός 2 ωρών μετά τη δόση.

Παρέλευση της δράσης

Εάν προγραμματίζεται επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, ο κίνδυνος αιμορραγίας με τικαγρελόρη είναι αυξημένος σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη, όταν διακόπτεται μέσα σε λιγότερο από 96 ώρες πριν από την επέμβαση.

Δεδομένα αλλαγής θεραπείας

Η αλλαγή θεραπείας από την κλοπιδογρέλη στην τικαγρελόρη έχει ως αποτέλεσμα απόλυτη αύξηση της Αναστολής της Συσσώρευσης των Αιμοπεταλίων κατά 26,4% και η αλλαγή από τικαγρελόρη σε κλοπιδογρέλη έχει ως αποτέλεσμα απόλυτη μείωση της Αναστολής της Συσσώρευσης των Αιμοπεταλίων κατά 24,5%. Οι ασθενείς μπορούν να αλλάξουν θεραπεία από την κλοπιδογρέλη στην τικαγρελόρη χωρίς διακοπή της αντισταθμιστικής δράσης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η μελέτη PLATO συμπεριέλαβε 18.624 ασθενείς οι οποίοι παρουσιάστηκαν εντός 24 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων ασταθούς στηθάγχης (UA), εμφράγματος του μυοκαρδίου χωρίς ανάρταση του διαστήματος ST (NSTEMI) ή εμφράγματος του μυοκαρδίου με ανάρταση του διαστήματος ST (STEMI), και οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν αρχικά φαρμακευτικά ή με διαδερμική στεφανιαία επέμβαση (PCI) ή με αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) (βλέπε παράγραφο 4.1).

Συγχρηγούμενη καθημερινά με ΑΣΟ, η τικαγρελόρη 90 mg δύο φορές ημερησίως ήταν ανώτερη των 75 mg ημερησίως κλοπιδογρέλης στην πρόληψη του σύνθετου τελικού σημείου καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου με τη διαφορά να διαμορφώνεται από τους καρδιαγγειακούς θανάτους και το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι ασθενείς έλαβαν δόση φόρτισης 300 mg κλοπιδογρέλης (πιθανόν 600 mg αν υποβλήθηκαν σε PCI) ή 180 mg τικαγρελόρης.

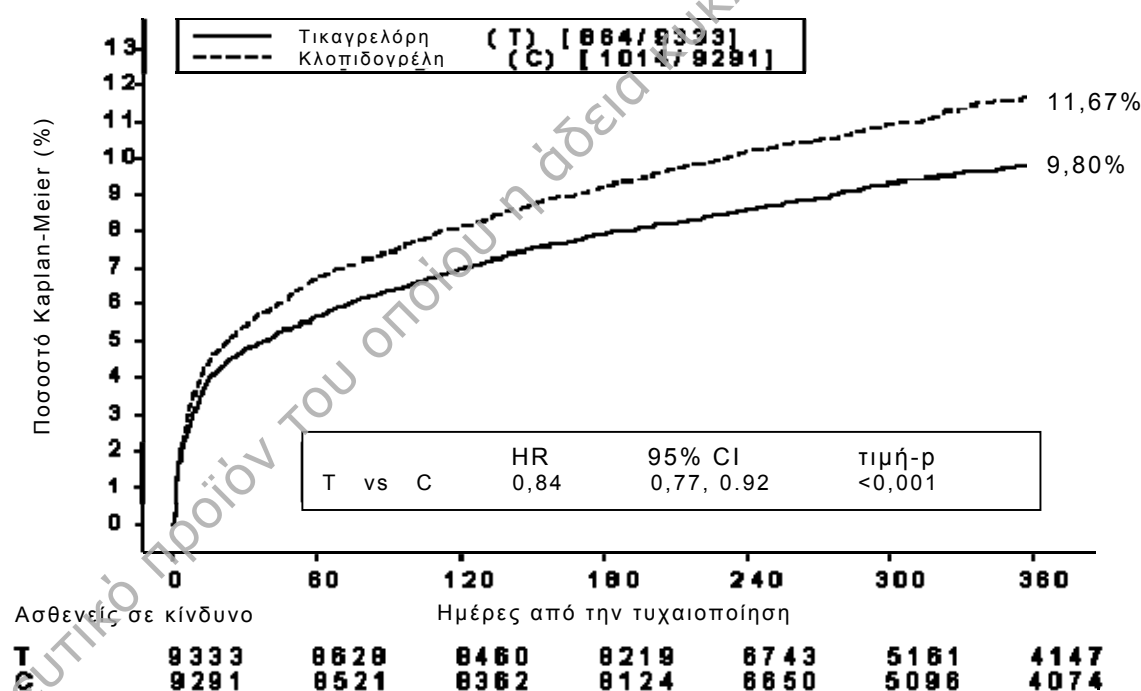
Το αποτέλεσμα εμφανίστηκε νωρίς (μείωση του απόλυτου κινδύνου [ARR] 0,6% και μείωση του σχετικού κινδύνου [RRR] 12% στις 30 ημέρες), με σταθερή επίδραση της θεραπείας για όλο το διάστημα των 12 μηνών, οδηγώντας σε ARR 1,9% το χρόνο με RRR 16%. Αυτό υποδηλώνει ότι η σωστή προσέγγιση, απαιτεί θεραπεία ασθενών με τικαγρελόρη για μέχρι και 12 μήνες (βλέπε

παράγραφο 4.2). Η θεραπεία 54 ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με τικαγρελόρη αντί για κλοπιδογρέλη θα αποτρέψει 1 αθηροθρομβωτικό σύμβαμα, η δε θεραπεία 91 ασθενών θα αποτρέψει 1 καρδιαγγειακό θάνατο (βλέπε Σχήμα 1 και Πίνακα 3).

Το αποτέλεσμα της θεραπείας με τικαγρελόρη έναντι της κλοπιδογρέλης παραμένει το ίδιο για πολλές υποομάδες ασθενών συμπεριλαμβανομένου του βάρους, του φύλου, του ιατρικού ιστορικού για σακχαρώδη διαβήτη, του παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου ή του μη αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ή της επαναγγείωσης, των συγχωρηγούμενων θεραπειών που περιλαμβάνουν ηπαρίνη, GpIIb/IIIa αναστολείς και αναστολείς αντλίας πρωτονίων (βλέπε παράγραφο 4.5) όπως και της τελικής διάγνωσης του ενδεικτικού συμβάντος (STEMI, NSTEMI ή UA) καθώς και της επιδιωκόμενης θεραπευτικής πορείας κατά την τυχαιοποίηση (επεμβατική ή φαρμακευτική).

Μία ασθενώς σημαντική θεραπευτική αλληλεπίδραση παρατηρήθηκε με βάση την περιοχή, όπου ενώ η αναλογία κινδύνου για το κύριο τελικό σημείο είναι υπέρ της τικαγρελόρης για τον υπόλοιπο κόσμο, είναι υπέρ της κλοπιδογρέλης στη Βόρειο Αμερική, η οποία αντιπροσωπεύει περίπου το 10% του συνολικού πληθυσμού που μελετήθηκε (τιμή p αλληλεπίδρασης=0,045). Διερευνητικές αναλύσεις υποδεικνύουν μία πιθανή συσχέτιση με τη δόση ΑΣΟ καθώς παρατηρήθηκε μειωμένη αποτελεσματικότητα της τικαγρελόρης με αυξανόμενες δόσεις ΑΣΟ. Οι χρόνιες ημερήσιες δόσεις ΑΣΟ που θα συνοδεύουν το Possia πρέπει να είναι 75-150 mg (βλέπε παράγραφο 4.2 και 4.4).

Το σχήμα 1 δείχνει την εκτίμηση του κινδύνου για την πρώτη εμφάνιση οποιουδήποτε συμβάντος στο σύνθετο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας.



Σχήμα 1 – Χρόνος ως την πρώτη εμφάνιση Καρδιαγγειακού Θανάτου, Εμφράγματος του Μυοκαρδίου και Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου (PLATO)

Το Possia μείωσε την εμφάνιση του κύριου σύνθετου τελικού σημείου σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη και στους δύο πληθυσμούς UA/NSTEMI και STEMI (Πίνακας 3).

Πίνακας 3 – Αποτελέσματα Εκβάσεων στη μελέτη PLATO

	Possia (% ασθενείς με σύμβαμα) N=9333	Κλοπιδογρέλη (% ασθενείς με σύμβαμα) N=9291	ARR^a (%/έτος)	RRR^a (%) (95% CI)	P
Καρδιαγγειακός θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου (εξαιρείται το σιωπηλό έμφραγμα μυοκαρδίου) ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Επεμβατική προσέγγιση	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Φαρμακευτική προσέγγιση	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^δ
Καρδιαγγειακός θάνατος	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
Έμφραγμα του μυοκαρδίου (εξαιρείται το σιωπηλό έμφραγμα μυοκαρδίου) ^β	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Εγκεφαλικό επεισόδιο	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας, έμφραγμα του μυοκαρδίου (εξαιρείται το σιωπηλό ΕΜ) ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	9,7	11,3	2,1	16 (8, 23)	0,0001
Καρδιαγγειακός θάνατος, σύνολο εμφραγμάτων του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, SRI, RI, TIA, ή άλλα αρτηριακά θρομβωτικά συμβάματα ^γ	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^δ
Βέβαιη θρόμβωση της ενδοπρόθεσης (stent)	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^δ

^aARR=μείωση του Απόλυτου Κινδύνου, RRR=μείωση του Σχετικού Κινδύνου = (1-Αναλογία Κινδύνου) x 100%. Οι αρνητικές τιμές RRR υποδεικνύουν αύξηση του σχετικού κινδύνου.

^βΕξαιρείται το σιωπηλό έμφραγμα του μυοκαρδίου.

^γSRI = σοβαρή υποτροπιάζουσα ισχαιμία, RI = υποτροπιάζουσα ισχαιμία, TIA = παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, ATE = αρτηριακό θρομβωτικό επεισόδιο. Στο σύνολο των εμφραγμάτων μυοκαρδίου περιλαμβάνεται το σιωπηλό έμφραγμα του μυοκαρδίου, όπου ως ημερομηνία του συμβάματος ορίζεται η ημερομηνία που ανακαλύφθηκε.

^δΤιμή ονομαστικής σημαντικότητας. Όλες οι άλλες είναι τυπικά στατιστικώς σημαντικές μέσω προκαθορισμένης ιεραρχικής δοκιμίας.

Υπομελέτη Holter

Για τη μελέτη της εμφάνισης κοιλιακών παύσεων και άλλων επεισοδίων αρρυθμίας κατά τη διάρκεια της PLATO, οι ερευνητές πραγματοποίησαν παρακολούθηση με Holter σε μία υποομάδα 3000 περίπου ασθενών, εκ των οποίων περίπου οι 2000 είχαν καταγραφές τόσο κατά την οξεία φάση του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου όσο και μετά από ένα μήνα. Η κύρια μεταβλητή ενδιαφέροντος ήταν η εμφάνιση κοιλιακών παύσεων ≥ 3 δευτερόλεπτα. Περισσότεροι ασθενείς είχαν κοιλιακές παύσεις με την τικαγρελόρη (6,0%) από ό,τι με την κλοπιδογρέλη (3,5%) στην οξεία φάση, και 2,2% και 1,6% αντιστοίχως μετά από 1 μήνα (βλέπε παράγραφο 4.4). Η αύξηση στις κοιλιακές παύσεις στην οξεία φάση του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου ήταν πιο έντονη στους ασθενείς υπό τικαγρελόρη με ιστορικό χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας (9,2% έναντι 5,4% σε ασθενείς χωρίς ιστορικό χρόνιας

καρδιακής ανεπάρκειας· για τους ασθενείς υπό κλοπιδογρέλη 4,0% σε εκείνους με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια έναντι 3,6% σε εκείνους χωρίς ιστορικό χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας). Αυτή η διαταραχή δεν εμφανίζεται στον ένα μήνα: 2,0% έναντι 2,1% για τους ασθενείς υπό τικαγρελόρη με και χωρίς ιστορικό χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας αντίστοιχα και 3,8% έναντι 1,4% με κλοπιδογρέλη. Δεν υπήρχαν ανεπιθύμητες κλινικές συνέπειες που να συνδέονται με αυτήν την διαταραχή (συμπεριλαμβανομένης της τοποθέτησης βηματοδότη) σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

PLATO γενετική υπομελέτη

Η γονοτύπηση των CYP2C19 και ABCB1 σε 10.285 ασθενείς της PLATO παρείχε συσχετίσεις των γονοτυπικών ομάδων με τις εκβάσεις της PLATO. Η ανωτερότητα της τικαγρελόρης έναντι της κλοπιδογρέλης στη μείωση των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων δεν επηρεάστηκε σημαντικά από το γονότυπο του CYP2C19 ή του ABCB1 των ασθενών. Ομοίως με τη συνολική μελέτη PLATO, η ολική Μείζονα αιμορραγία κατά PLATO δεν διέφερε μεταξύ της τικαγρελόρης και της κλοπιδογρέλης, ανεξάρτητα από το γονότυπο του CYP2C19 ή του ABCB1. Η μη σχετιζόμενη με αορτοστεφανιαία παράκαμψη μείζονα αιμορραγία κατά PLATO αυξήθηκε με την τικαγρελόρη σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη σε ασθενείς με μία ή περισσότερες απώλειες των λειτουργικών αλληλίων του CYP2C19, αλλά ήταν όμοια με την κλοπιδογρέλη σε ασθενείς χωρίς απώλεια λειτουργικού αλληλίου.

Συνδυασμός Αποτελεσματικότητας και Ασφάλειας

Ένα συνδυασμένο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας και ασφάλειας (Καρδιαγγειακός θάνατος, έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ορισμένη σύμφωνα με την PLATO 'Συνολική Μείζον' αιμορραγία) υποδεικνύει ότι το όφελος στην αποτελεσματικότητα του Possia έναντι της κλοπιδογρέλης δεν αντισταθμίζεται από τα μείζονα αιμορραγικά συμβάντα (Μείωση του Απόλυτου Κινδύνου 1,4%, Μείωση του Σχετικού Κινδύνου 8%, Αναλογία Κινδύνου 0,92, $p=0,0257$) για διάστημα 12 μηνών μετά το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής αποτελεσμάτων μελετών με το Possia σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού, στην εγκεκριμένη ένδειξη (βλέπε παράγραφο 4.2 και 5.2).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η τικαγρελόρη επιδεικνύει γραμμική φαρμακοκινητική και η έκθεση στην τικαγρελόρη και στον δραστικό μεταβολίτη (AR-C124910XX) είναι περίπου ανάλογη της δόσης μέχρι τα 1260 mg.

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της τικαγρελόρης είναι ταχεία με διάμεσο t_{max} περίπου 1,5 ώρα. Ο σχηματισμός του κύριου κυκλοφορούντος μεταβολίτη AR-C124910XX (επίσης δραστικός) από την τικαγρελόρη είναι ταχύς με διάμεσο t_{max} περίπου 2,5 ώρες. Μετά από χορήγηση από του στόματος 90 mg τικαγρελόρης υπό συνθήκες νηστείας, η C_{max} είναι 529 ng/ml και η AUC είναι 3451 ng·h/ml. Η αναλογία μεταβολίτη/μητρικής ουσίας είναι 0,28 για τη C_{max} και 0,42 για την AUC.

Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της τικαγρελόρης εκτιμήθηκε ότι είναι 36%. Η κατανάλωση γεύματος με μεγάλη περιεκτικότητα σε λιπαρά είχε ως αποτέλεσμα 21% αύξηση στην AUC της τικαγρελόρης και 22% μείωση στη C_{max} του δραστικού μεταβολίτη αλλά δεν είχε επίδραση στη C_{max} της τικαγρελόρης ή στην AUC του δραστικού μεταβολίτη. Αυτές οι μικρές μεταβολές θεωρούνται ελάχιστης κλινικής σημασίας. Ως εκ τούτου, η τικαγρελόρη μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή. Η τικαγρελόρη όπως και ο δραστικός της μεταβολίτης είναι υποστρώματα της P-gp.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής της τικαγρελόρης σε σταθερή κατάσταση είναι 87,5 l. Η τικαγρελόρη και ο δραστικός της μεταβολίτης συνδέονται εκτενώς με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος (>99,0%).

Βιομετατροπή

Το CYP3A4 είναι το κύριο ένζυμο υπεύθυνο για το μεταβολισμό της τικαγρελόρης και για το σχηματισμό του δραστικού μεταβολίτη ενώ η αλληλεπίδρασή τους με άλλα υποστρώματα του CYP3A κυμαίνεται από ενεργοποίηση μέχρι αναστολή.

Ο κύριος μεταβολίτης της τικαγρελόρης είναι ο AR-C124910XX, ο οποίος είναι επίσης δραστικός όπως προσδιορίζεται από την *in vitro* σύνδεση στον υποδοχέα P2Y₁₂ του ADP των αιμοπεταλίων. Η συστηματική έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη είναι περίπου 30-40% αυτής που επιτυγχάνεται με την τικαγρελόρη.

Απομάκρυνση

Η κύρια οδός απομάκρυνσης της τικαγρελόρης είναι μέσω του ηπατικού μεταβολισμού. Όταν χορηγείται ραδιοσημασμένη τικαγρελόρη, η μέση ανάκτηση ραδιενέργειας είναι περίπου 84% (57,8% στα κόπρανα, 26,5% στα ούρα). Η ανάκτηση της τικαγρελόρης και του δραστικού μεταβολίτη από τα ούρα ήταν μικρότερη του 1% της δόσης και για τα δύο. Η κύρια οδός απομάκρυνσης του δραστικού μεταβολίτη είναι πιθανότατα μέσω της χολικής έκκρισης. Ο μέσος $t_{1/2}$ ήταν περίπου 7 ώρες για την τικαγρελόρη και 8,5 ώρες για το δραστικό μεταβολίτη.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Παρατηρήθηκε υψηλότερη έκθεση στην τικαγρελόρη (περίπου 25% για C_{max} και AUC) και στο δραστικό μεταβολίτη σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικία ≥ 75 ετών) με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς από τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού. Αυτές οι διαφορές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές (βλέπε παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η τικαγρελόρη δεν έχει αξιολογηθεί σε παιδιατρικό πληθυσμό (βλέπε παράγραφο 4.2 και 5.1).

Φύλο

Παρατηρήθηκε υψηλότερη έκθεση στην τικαγρελόρη και στο δραστικό μεταβολίτη σε γυναίκες σε σύγκριση με άντρες. Οι διαφορές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η έκθεση στην τικαγρελόρη και στο δραστικό μεταβολίτη ήταν περίπου 20% χαμηλότερη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι C_{max} και AUC για την τικαγρελόρη ήταν 12% και 23% υψηλότερες σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τα αντίστοιχα υγιή άτομα (βλέπε παράγραφο 4.2). Η τικαγρελόρη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και η χρήση της σε αυτούς τους ασθενείς αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3 και 4.4).

Εθνικότητα

Οι ασθενείς Ασιατικής προέλευσης είχαν 39% υψηλότερη μέση βιοδιαθεσιμότητα σε σύγκριση με τους Καυκάσιους ασθενείς. Οι ασθενείς που αυτοπροσδιορίστηκαν ως Μαύροι είχαν 18% χαμηλότερη βιοδιαθεσιμότητα της τικαγρελόρης σε σύγκριση με τους Καυκάσιους ασθενείς. Σε κλινικές φαρμακολογικές μελέτες, η έκθεση (C_{max} και AUC) στην τικαγρελόρη σε Ιάπωνες ήταν περίπου 40% (20% μετά την προσαρμογή για το βάρος σώματος) υψηλότερη σε σύγκριση με αυτή των Καυκάσιων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα για την τικαγρελόρη και τον κύριο μεταβολίτη της δεν δείχνουν μη αποδεκτό κίνδυνο για ανεπιθύμητες επιδράσεις στον άνθρωπο με βάση συμβατικές μελέτες

φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων και δυνητικής γονοτοξικότητας.

Ερεθισμός του γαστρεντερικού συστήματος παρατηρήθηκε σε αρκετά είδη ζώων σε κλινικά σχετικά επίπεδα έκθεσης (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σε θηλυκούς αρουραίους, η τικαγρελόρη σε υψηλές δόσεις έδειξε μία αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης όγκων της μήτρας (αδενοκαρκίνωμα) και μία αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης ηπατικών αδενωμάτων. Ο μηχανισμός για την ανάπτυξη όγκων στη μήτρα είναι ενδεχομένως ορμονική ανισορροπία που μπορεί να οδηγήσει σε όγκους στους αρουραίους. Ο μηχανισμός για τα ηπατικά αδενώματα ενδεχομένως οφείλεται σε ενζυμική επαγωγή στο ήπαρ, ειδικό για τα τρωκτικά. Έτσι, τα ευρήματα καρκινογένεσης θεωρείται απίθανο να είναι σχετικά για τους ανθρώπους.

Στους αρουραίους παρατηρήθηκαν ελάχιστονες ανωμαλίες ανάπτυξης με τοξικές δόσεις για τη μητέρα (όριο ασφάλειας 5,1). Σε κουνέλια παρατηρήθηκε ελαφριά καθυστέρηση στην ωρίμανση του ήπατος και στην ανάπτυξη του σκελετού στα έμβρυα με υψηλές δόσεις χωρίς να παρατηρηθεί τοξικότητα για τη μητέρα (όριο ασφάλειας 4,5).

Μελέτες σε αρουραίους και κουνέλια έδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγή με ελαφρώς μειωμένη πρόσληψη βάρους σώματος για τη μητέρα, μειωμένη βιωσιμότητα των νεογνών και μειωμένο βάρος κατά τη γέννηση, με καθυστερημένη ανάπτυξη. Η τικαγρελόρη προκάλεσε ανώμαλους κύκλους (κυρίως παρατεταμένους κύκλους) σε θηλυκούς αρουραίους, αλλά δεν επηρέασε τη συνολική γονιμότητα των αρσενικών και των θηλυκών αρουραίων. Οι φαρμακοκινητικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με ραδιοεπισημασμένη τικαγρελόρη έδειξαν ότι η μητρική ένωση και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα των αρουραίων (βλέπε παράγραφο 4.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας

Μαννιτόλη (E421)

Διβασικό φωσφορικό ασβέστιο

Στεατικό μαγνήσιο (E470b)

Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)

Επικάλυψη

Τάλκης

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

Υπρομελλόζη (E464)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

- Διαφανής PVC-PVDC/Al κυψέλη (με σύμβολα ήλιος/φεγγάρι) των 10 δισκίων: κουτιά των 60 δισκίων (6 κυψέλες) και των 180 δισκίων (18 κυψέλες).
- Διαφανής PVC-PVDC/Al ημερολογιακή κυψέλη (με σύμβολα ήλιος/φεγγάρι) των 14 δισκίων: κουτιά των 14 δισκίων (1 κυψέλη), των 56 δισκίων (4 κυψέλες), και των 168 δισκίων (12 κυψέλες).
- Διαφανής PVC-PVDC/Al διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης των 10 δισκίων: κουτιά των 100x1 δισκίων (10 κυψέλες).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/656/001-006

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 3 Δεκεμβρίου 2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παραγωγού(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

ή

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας πρέπει να διασφαλίσει ότι το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης που παρουσιάζεται στην Ενότητα 1.8.1. της Αδείας Κυκλοφορίας, έχει εγκατασταθεί και λειτουργεί πριν και κατά τη διάρκεια κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος στην αγορά.

Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης, έτσι όπως συμφωνήθηκε στο ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην Ενότητα 1.8.2. της Αδείας Κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ όπως συμφωνήθηκαν από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP).

Σύμφωνα με την Κατευθυντήρια γραμμή της CHMP για τα Συστήματα Διαχείρισης Κινδύνου για φαρμακευτικά προϊόντα ανθρώπινης χρήσης, κάθε επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατίθεται ταυτόχρονα με την επόμενη Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (ΕΠΠΑ).

Επιπρόσθετα, το επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί

- Όταν λαμβάνονται νέες πληροφορίες που μπορεί να έχουν επίδραση στην τρέχουσα Προδιαγραφή Ασφάλειας, στο Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης ή στις δραστηριότητες ελαχιστοποίησης κινδύνου
- Εντός 60 ημερών από την λήψη ενός σημαντικού ορόσημου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου)
- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

• ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Δεν εφαρμόζεται.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΠΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΜΕ ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΑ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΑ ΤΩΝ 90 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Possia 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
τικαγρελόρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 90 mg τικαγρελόρη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
100x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Από του στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/656/001 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/10/656/002 180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/10/656/003 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/10/656/004 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/10/656/005 168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/10/656/006 100x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

possia 90 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΔΙΑΤΡΗΤΗ ΚΥΨΕΛΗ ΜΟΝΑΔΩΝ ΔΟΣΗΣ (100Χ1 ΔΙΣΚΙΑ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Possia 90 mg δισκία
ticagrelor

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

ΚΥΨΕΛΗ (10 ΔΙΣΚΙΑ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Possia 90 mg δισκία
ticagrelor

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Σύμβολο Ήλιος/Φεγγάρι

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΑΚΗ ΚΥΨΕΛΗ (14 ΔΙΣΚΙΑ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Possia 90 mg δισκία
ticagrelor

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευ Τρι Τετ Πεμ Παρ Σαβ Κυρ
Σύμβολο Ήλιος/Φεγγάρι

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Possia 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία τικαγρελόρη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

- 1 Τι είναι το Possia και ποια είναι η χρήση του
- 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Possia
- 3 Πώς να πάρετε το Possia
- 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
- 5 Πώς να φυλάσσεται το Possia
- 6 Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Possia και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Possia

Το Possia περιέχει την δραστική ουσία η οποία ονομάζεται τικαγρελόρη. Αυτή ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα.

Πώς δρα το Possia

Το Possia επηρεάζει τα κύτταρα τα οποία ονομάζονται ‘αιμοπετάλια’ (καλούνται επίσης θρομβοκύτταρα). Αυτά τα πολύ μικρά κύτταρα του αίματος βοηθούν μέσω συσσώρευσης να σταματήσει η αιμορραγία φράζοντας μικροσκοπικές τρύπες στα αιμοφόρα αγγεία που έχουν κοπεί ή καταστραφεί.

Ωστόσο, τα αιμοπετάλια μπορεί επίσης να σχηματίσουν θρόμβους μέσα σε νοσούντα αιμοφόρα αγγεία στην καρδιά και στον εγκέφαλο. Αυτό μπορεί να είναι πολύ επικίνδυνο επειδή:

- ο θρόμβος μπορεί να διακόψει εντελώς την παροχή αίματος – αυτό μπορεί να προκαλέσει καρδιακή προσβολή (έμφραγμα του μυοκαρδίου) ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ή
- ο θρόμβος μπορεί να φράξει μερικώς τα αιμοφόρα αγγεία προς την καρδιά – αυτό μειώνει τη ροή του αίματος προς την καρδιά και μπορεί να προκαλέσει θωρακικό πόνο που έρχεται και φεύγει (ονομάζεται ‘ασταθής στηθάγχη’).

Το Possia βοηθάει να σταματήσει η συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Αυτό μειώνει την πιθανότητα σχηματισμού θρόμβων που μπορεί να μειώσουν τη ροή του αίματος.

Ποιά είναι η χρήση του Possia

Το Possia είναι για χρήση μόνο από ενήλικες. Σας έχει δοθεί το Possia επειδή είχατε:

- Καρδιακή προσβολή, ή
- Ασταθή στηθάγχη (στηθάγχη ή θωρακικός πόνος που δεν είναι καλά ελεγχόμενα).

Το Possia μειώνει τις πιθανότητες για μία άλλη καρδιακή προσβολή ή για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή για θάνατο από ασθένεια που σχετίζεται με την καρδιά σας ή τα αιμοφόρα αγγεία σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Possia

Μην πάρετε το Possia εάν:

- Είστε αλλεργικοί (έχετε υπερευαισθησία) στην τικαγρελόρη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Possia (απαριθμούνται στην παράγραφο 6).
- Αιμορραγείτε τώρα ή έχετε αιμορραγήσει πρόσφατα μέσα στο σώμα σας, όπως αιμορραγία από το στομάχι ή τα έντερα λόγω έλκους.
- Έχετε μέτρια έως σοβαρή ηπατική νόσο
- Λαμβάνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα: κετοконаζόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων), κλαριθρομυκίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων), νεφαζοδόνη (ένα αντικαταθλιπτικό), ριτοναβίρη και αταζαναβίρη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοίμωξης από HIV και για το AIDS).
- Είχατε πάθει αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο που προκλήθηκε από αιμορραγία στον εγκέφαλο.

Μην πάρετε το Possia αν σας συμβαίνει κάποιο από τα παραπάνω. Εάν δεν είστε σίγουροι, επικοινωνήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν πάρετε Possia.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ελέγξτε με το γιατρό, το φαρμακοποιό ή τον οδοντογιατρό σας πριν πάρετε το Possia εάν:

- Έχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας εξαιτίας:
 - πρόσφατου σοβαρού τραυματισμού
 - πρόσφατης χειρουργικής επέμβασης (συμπεριλαμβανομένης οδοντιατρικής εργασίας)
 - μίας κατάστασης που επηρεάζει την πήξη του αίματος
 - πρόσφατης αιμορραγίας από το στομάχι ή το έντερο (όπως από έλκος στο στομάχι ή από 'πολύποδα' στο παχύ έντερο)
- Πρόκειται να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση (συμπεριλαμβανομένης οδοντιατρικής εργασίας) οποιαδήποτε στιγμή ενώ παίρνετε Possia. Αυτό γιατί μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας. Ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να σταματήσετε να παίρνετε Possia 7 ημέρες πριν από την χειρουργική επέμβαση.
- Ο καρδιακός σας ρυθμός είναι ασυνήθιστα χαμηλός (συνήθως χαμηλότερος από 60 παλμούς το λεπτό) και δεν έχετε ήδη τοποθετήσει συσκευή που ρυθμίζει την καρδιά σας (βηματοδότης).
- Έχετε άσθμα ή κάποιο άλλο πρόβλημα στους πνεύμονες ή δυσκολίες στην αναπνοή.
- Έχετε κάνει εξέταση αίματος που έδειξε περισσότερη από τη συνηθισμένη ποσότητα ουρικού οξέος.

Αν κάποιο από τα παραπάνω σας συμβαίνει (ή αν δεν είστε σίγουροι), επικοινωνήστε με το γιατρό, το φαρμακοποιό ή τον οδοντογιατρό σας πριν πάρετε Possia.

Παιδιά

Το Possia δεν συνιστάται για παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Possia

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό περιλαμβάνει φάρμακα που αγοράσατε χωρίς συνταγή, διαιτητικά συμπληρώματα και φυτικά παρασκευάσματα. Αυτό συμβαίνει γιατί το Possia μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που λειτουργούν μερικά φάρμακα και μερικά φάρμακα μπορεί να έχουν επίδραση στο Possia.

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- περισσότερο από 40 mg ημερησίως είτε σιμβαστατίνης είτε λοβαστατίνης (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία υψηλής χοληστερόλης)
- ριφαμπικίνη (ένα αντιβιοτικό), φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη και φαινοβαρβιτάλη (χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων), δεξαμεθαζόνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία φλεγμονωδών και αυτοάνοσων καταστάσεων), διγοξίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας), κυκλοσπορίνη (χρησιμοποιείται για να ελαττώσει τις

άμυνες του οργανισμού σας), κινιδίνη και διλτιαζέμη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μη φυσιολογικού καρδιακού ρυθμού), β-αποκλειστές και βεραπαμίλη (χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης).

Συγκεκριμένα, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα που αυξάνουν τον κίνδυνο για αιμορραγία:

- 'από του στόματος αντιπηκτικά' συχνά αναφερόμενα ως 'αραιωτικά του αίματος' που περιλαμβάνουν βαρφαρίνη.
- μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) που λαμβάνονται συνήθως ως αναλγητικά, όπως ιβουπροφαίνη και ναπροξένη.
- εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) που λαμβάνονται ως αντικαταθλιπτικά, όπως παροξετίνη, σερτραλίνη και σιταλοπράμη.
- άλλα φάρμακα, όπως κετοконаζόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων), κλαριθρομυκίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων), νεφαζοδόνη (ένα αντικαταθλιπτικό), ριτοναβίρη και αταζαναβίρη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοίμωξης από HIV και για το AIDS), σιζαπρίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καύσου), αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ημικρανίας και των πονοκεφάλων).

Επίσης ενημερώστε το γιατρό σας ότι λόγω της λήψης του Possia, μπορεί να έχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας εάν ο γιατρός σας σας δώσει ινωδολυτικά, συχνά αποκαλούμενα "θρομβολυτικά", όπως στρεπτοκινάση ή αλτεπλάση.

Λήψη του Possia με τροφές και ποτά

Μπορείτε να πάρετε το Possia με ή χωρίς τροφή.

Κύηση και θηλασμός

Δε συνιστάται η χρήση του Possia εάν είστε έγκυος ή μπορεί να μείνετε έγκυος. Οι γυναίκες πρέπει να χρησιμοποιούν κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα για να αποφύγουν την εγκυμοσύνη ενώ λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε Possia αν θηλάζετε. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τα οφέλη και τους κινδύνους της λήψης Possia κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο αν είστε έγκυος ή αν θηλάζετε.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Possia είναι απίθανο να επηρεάζει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανές.

3. Πώς να πάρετε το Possia

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Πόσο να πάρετε

- Η δόση έναρξης είναι δύο δισκία ταυτόχρονα (δόση φόρτισης των 180mg). Αυτή η δόση συνήθως θα σας χορηγηθεί στο νοσοκομείο.
- Μετά τη δόση έναρξης, η συνήθης δόση είναι ένα δισκίο των 90 mg δύο φορές ημερησίως για μέχρι και 12 μήνες εκτός εάν ο γιατρός σας σας συμβουλέψει διαφορετικά. Πάρτε το Possia περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα (για παράδειγμα, ένα δισκίο το πρωί και ένα το βράδυ).

Συνήθως ο γιατρός σας θα σας πει επίσης να παίρνετε ακετυλοσαλικυλικό οξύ. Αυτή είναι μία ουσία η οποία υπάρχει σε πολλά φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για την πρόληψη θρόμβωσης του αίματος. Ο γιατρός σας θα σας πει πόσο να παίρνετε (συνήθως μεταξύ 75-150 mg ημερησίως).

Πώς να πάρετε το Possia

- Μπορείτε να πάρετε το δισκίο με ή χωρίς τροφή.
- Μπορείτε να ελέγξετε πότε πήρατε τελευταία φορά ένα δισκίο Possia κοιτάζοντας στην κυνέλη. Υπάρχει ένας ήλιος (για το πρωί) και ένα φεγγάρι (για το βράδυ). Αυτό θα σας πει αν έχετε πάρει τη δόση.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Possia από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Possia από την κανονική, επικοινωνήστε με ένα γιατρό ή πηγαίνετε κατευθείαν σε νοσοκομείο. Πάρτε τη συσκευασία του φαρμάκου μαζί σας. Μπορεί να βρίσκεστε υπό αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγία.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Possia

- Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, απλώς πάρτε την επόμενη δόση σας κανονικά.
- Μην πάρετε διπλή δόση (δύο δόσεις την ίδια στιγμή) για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Possia

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Possia χωρίς να μιλήσετε με το γιατρό σας. Να παίρνετε το Possia τακτικά και για όσο διάστημα συνεχίζει να το συνταγογραφεί ο γιατρός σας. Εάν σταματήσετε να παίρνετε Possia, μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος για μία άλλη καρδιακή προσβολή ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή για θάνατο από ασθένεια που σχετίζεται με την καρδιά σας ή τα αιμοφόρα αγγεία σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να συμβούν με αυτό το φάρμακο:

Η συχνότητα των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατίθενται παρακάτω ορίζεται με τη χρήση της ακόλουθης συνθήκης:
συχνές (επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 100), όχι συχνές (επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 1.000), σπάνιες (επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 10.000)

Επισκεφτείτε αμέσως έναν γιατρό αν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα – μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική θεραπεία:

- **Σημεία αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου όπως:**
 - ξαφνικό μούδιασμα ή αδυναμία στο μπράτσο, το πόδι ή το πρόσωπο, ειδικά αν είναι μόνο στη μια μεριά του σώματος
 - ξαφνική σύγχυση, δυσκολία στην ομιλία ή στην κατανόηση των άλλων
 - ξαφνική δυσκολία στο περπάτημα ή απώλεια ισορροπίας ή συντονισμού
 - ξαφνικό αίσθημα ζάλης ή ξαφνικός σοβαρός πονοκέφαλος χωρίς γνωστή αιτίαΑυτά είναι σημεία ενός είδους αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου που προκαλείται από αιμορραγία στον εγκέφαλο. Αυτό δεν είναι συχνό.
- **Αιμορραγία** – μερικές αιμορραγίες είναι συχνές. Ωστόσο, σοβαρή αιμορραγία δεν είναι συχνή, αλλά μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή. Η αιμορραγία πολλών διαφορετικών ειδών μπορεί να αυξηθεί, για παράδειγμα:
 - αιμορραγία από τη μύτη (συχνό)
 - αίμα στα ούρα (όχι συχνό)

- μαύρα κόπρανα ή αίμα στα κόπρανα (συχνό)
- αίμα στα μάτια σας (όχι συχνό)
- αποβολή αίματος με βήχα ή έμετο (όχι συχνό)
- κοιλιακή αιμορραγία που είναι πιο έντονη ή συμβαίνει σε διαφορετικό χρόνο από την φυσιολογική αιμορραγία περιόδου (έμμηνος ρύση) (όχι συχνό)
- αιμορραγία μετά από χειρουργική επέμβαση ή από κοψίματα και πληγές που είναι περισσότερη από τη φυσιολογική (συχνό)
- αιμορραγία από το βλεννογόνο του στομάχου (έλκος) (όχι συχνό)
- αιμορραγία των ούλων (όχι συχνό)
- αίμα στα αυτιά σας (σπάνια)
- εσωτερική αιμορραγία (σπάνια)
- αιμορραγία στις αρθρώσεις που προκαλεί επώδυνο πρήξιμο (σπάνιο)

Συζητήστε με το γιατρό σας αν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- **Αίσθημα δυσκολίας στην αναπνοή** – αυτό είναι συχνό. Μπορεί να οφείλεται στην καρδιακή σας νόσο ή σε κάποια άλλη αιτία, ή μπορεί να είναι ανεπιθύμητη ενέργεια του Possia. Εάν το αίσθημα της δυσκολίας στην αναπνοή χειροτερεύει ή διαρκεί για μεγάλο διάστημα, ενημερώστε το γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει αν χρειάζεται θεραπεία ή περισσότερη διερεύνηση.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Συχνές (επηρεάζει 1 έως 10 χρήστες στους 100)

- Μώλωπες

Όχι συχνές (επηρεάζει 1 έως 10 χρήστες στους 1.000)

- Αλλεργική αντίδραση – ένα εξάνθημα, φαγούρα ή πρησμένο πρόσωπο ή πρησμένα χείλια/γλώσσα μπορεί να αποτελούν σημεία αλλεργικής αντίδρασης (βλέπε παράγραφο 2: Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Possia).
- Πονοκέφαλος
- Αίσθημα ζάλης ή σαν να γυρίζει το δωμάτιο
- Πόνος στην κοιλιά
- Διάρροια ή δυσπεψία
- Τάση για έμετο ή έμετος
- Εξάνθημα
- Κνησμός
- Φλεγμονή στο στομάχι (γαστρίτιδα)

Σπάνιες (επηρεάζει 1 έως 10 χρήστες στους 10.000)

- Δυσκοιλιότητα
- Αίσθημα μυρμηγκιάσματος
- Σύγχυση

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας, αλλά μην σταματήσετε να παίρνετε Possia μέχρι να τους μιλήσετε. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

5. Πώς να φυλάσσεται το Possia

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για

το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Possia

- Η δραστική ουσία είναι η τικαγρελόρη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 90 mg τικαγρελόρης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
Πυρήνας δισκίου: μαννιτόλη (E421), διβασικό φωσφορικό ασβέστιο, άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίου, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463), στεατικό μαγνήσιο (E470b)

Επικάλυψη δισκίου: υπομελλόζη (E464), διοξείδιο του τιτανίου (E171), τάλκης, πολυαιθυλενογλυκόλη 400, και κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172).

Εμφάνιση του Possia και περιεχόμενο της συσκευασίας

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο): Τα δισκία είναι στρογγυλά, αμφίκυρτα, κίτρινα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο σημειωμένα με '90' πάνω από 'T' στη μία πλευρά.

Το Possia είναι διαθέσιμο σε:

- απλές κυψέλες (με σύμβολα ήλιος/φεγγάρι) σε κουτιά των 60 και 180 δισκίων.
- ημερολογιακές κυψέλες (με σύμβολα ήλιος/φεγγάρι) σε κουτιά των 14, 56 και 168 δισκίων
- διάτρητες κυψέλες σε κουτί των 100x1 δισκίων

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας και Παραγωγός

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας:

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Σουηδία

Παραγωγός:

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85
Södertälje
Σουηδία

Παραγωγός:

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Maccelsfield, Cheshire, SK10 2NA
Ηνωμένο Βασίλειο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

NV AstraZeneca SA
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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: + 49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: + 30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: + 33 1 41 29 40 00

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: + 371 67377100

Lietuva

UAB AstraZeneca
Tel: +370 5 2660550

Magyarország

AstraZeneca kft
Tel.: + 36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: + 356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: + 47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

Medinlar-Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: + 351 21 499 74 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: + 40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: + 386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: + 358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: + 44 1582 836 836

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ