

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA I
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Possia, 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 90 mg tikagreloori.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Ümmargused kaksikkumerad kollased tabletid, mille ühel küljel on märgistus '90' tähe 'T' kohal, teine külg sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Possia, manustatuna koos atsetüülsalitsüülhappega (ASA), on näidustatud aterotrombootiliste sündmuste ennetamiseks täiskasvanud patsientidel, kellel on äge koronaarsündroom (ebastabiilne stenokardia, ST-elevatsioonita müokardiinfarkt (NSTEMI) või ST-elevatsiooniga müokardiinfarkt (STEMI)); sh patsientidel, keda on ravitud medikamentööselt ja neil, kellele on tehtud perkutaanne koronaarinterventsioon (PCI) või aorto-koronaarne šunteerimine (CABG).

Edasine teave vt lõik 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Ravi preparaadiga Possia tuleb alustada ühekordse 180 mg küllastusannusega (kaks 90 mg tabletti) ja seejärel jätkata annusega 90 mg kaks korda ööpäevas.

Patsiendid, kes kasutavad Possiat, peavad iga päev manustama ka atsetüülsalitsüülhapet, juhul kui see ei ole spetsiaalselt vastunäidustatud. Atsetüülsalitsüülhappe algannuse järel tuleb Possiat manustada koos säilitusannuses (75-150 mg) ASA-ga (vt lõik 5.1).

Ravi on soovitatav jätkata kuni 12 kuud, v.a. juhul kui Possia kasutamise katkestamine on kliiniliselt näidustatud (vt lõik 5.1). Kogemused enam kui 12 kuud kasutamisest on piiratud.

Ägeda koronaarsündroomiga (ÄKS) patsientidel võib igasuguse trombotsüütidevastase ravi, sh Possia, enneaegne katkestamine suurendada kardiovaskulaarse surma või patsiendi kaasuvast haigusest tingitud müokardiinfarkti riski. Seetõttu tuleb vältida ravi enneaegset katkestamist.

Tabletiovõtmise unustamist tuleb samuti vältida. Patsient, kel jääb Possia annus võtmata, peab võtma ainult ühe 90 mg tableti (järgmise annuse) selleks määratud ajal.

Klopidogreeliga ravitud patsiendid võivad vajadusel otse lülituda Possia ravile (vt lõik 5.1). Üleminekut prasugreeliga ravilt Possiale ei ole uuritud.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

Annustamist ei ole eakatel vaja kohandada (vt lõik 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Annust ei ole vaja neerukahjustusega patsientidel kohandada (vt lõik 5.2). Puudub teave dialüüsil olevate patsientide ravi kohta ja seetõttu ei soovitata Possiat nendel patsientidel kasutada.

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

Annust ei ole kerge maksakahjustusega patsientidel vaja kohandada. Possiat ei ole uuritud keskmise raskusega või raske maksakahjustusega patsientidel. Seetõttu on selle kasutamine raske maksakahjustusega patsientidel vastunäidustatud (vt lõik 4.2, 4.4, 5.2).

Lapsed

Alla 18-aastastel lastel ei ole uuritud Possia toimet ja ohutust kasutamisel täiskasvanutele kinnitatud näidustustel. Sellekohased andmed puuduvad (vt lõik 5.1, 5.2).

Manustamisviis

Suukaudne manustamine. Possia võib manustada koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud ükskõik millise abiaine suhtes (vt lõik 4.8);
- Aktiivne patoloogiline veritsus;
- Anamneesis koljusisene verejooks (vt lõik 4.8);
- Keskmise või raske maksakahjustus (vt lõik 4.3, 4.4, 5.2);
- Tikagrelori koosmanustamine tugeva CYP3A4 inhibitoriga (nt ketokonasool, klaritromüsiin, nefasodoon, ritonaviir ja atasanaviir) on vastunäidustatud, kuna koosmanustamine võib tikagrelori plasmataaset oluliselt tõsta (vt lõik 4.4, 4.5).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Veritsusrisk

III faasi keskse uuringuna teostatud PLATO-uuringus (PLAtelet Inhibition and Patient Outcomes, 18624 patsienti) olid peamiseks väljalülitamise kriteeriumideks veritsusohu tõus, kliiniliselt oluline trombotsütopeenia või aneemia, anamneesis koljusisene verejooks, gastrointestinaalne verejooks viimase 6 kuu jooksul või oluline kirurgiline protseduur viimase 30 päeva jooksul. ÄKS patsientidel, keda raviti Possia ja ASA-ga, oli risk aorto-koronaarse šunteerimisega mitteseotud olulisele veritsusele PLATO järgi ja üldisemalt meditsiinilist sekkumist nõudvale veritsusele, s.t. olulisele ja vähemolulisele veritsusele tõusnud, risk ei olnud tõusnud fataalsele või eluohtlikule veritsusele (vt lõik 4.8).

Seetõttu tuleb teadaoleva veritsusriskiga patsientidel Possia kasutamise kasulikkust hinnata atero-embooliliste sündmuste ennetamise suhtes. Kliinilise näidustuse korral tuleb Possia ettevaatusega kasutada järgmistes patsientide rühmades:

- veritsuskalduvusega patsiendid (nt hiljutise trauma või operatsiooniga, hüübimishäiretega, aktiivse või hiljutise mao-ja sooletrakti veritsusega patsiendid). Possia kasutamine on vastunäidustatud aktiivse patoloogilise veritsusega, varasema koljusisese verejooksuga või keskmise või raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3);
- patsiendid, kellele samaaegselt manustatakse ravimeid, mis võivad suurendada veritsusriski (nt mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVR), suukaudsed antikoagulandid ja/või fibrinolüütikumid) 24 tunni jooksul Possia annuse manustamisest).

Puuduvad andmed Possia mõju kohta trombotsüütide ülekande hemostaatilisele toimele; vereringluses olev Possia võib inhibeerida patsiendile üle kantud trombotsüüte. Kuna Possia manustamine koos desmopressiiniga ei vähendanud standarditud tingimustes tehtud testis veritsusaega, ei ole desmopressiin tõenäoliselt efektiivne kliiniliselt olulise veritsuse raviks (vt lõik 4.5).

Antifibrinolüütiline ravi (aminokaproon- või traneksaanhape) ja/või rekombinantne VIIa hüübimisfaktor võivad hemostaasi suurendada. Ravi Possiaga võib jätkata, kui veritsuse põhjus on kindlaks tehtud ja kontrolli alla saadud.

Operatiivne ravi

Patsientidel tuleb soovitada teatada Possia kasutamisest arstidele ja hambaarstidele enne plaanilisi operatsioone või uue ravimi kasutama hakkamist.

PLATO-uuringus põhjustas Possia aorto-koronaarse šunteerimise (CABG) läbinud patsientidel rohkem verejookse kui klopidooreel, kui ravi lõpetati üks päev enne operatsiooni, kuid ravi lõpetamisel kaks või enam päeva enne operatsiooni esines olulisi verejookse sama palju (vt lõik 4.8). Kui patsient peab minema plaanilisele operatsioonile ja antitrombotsütaarset toimet soovitakse vältida, tuleb ravi Possiaga katkestada 7 päeva enne operatsiooni (vt lõik 5.1).

Bradükardiast tingitud sündmuste riskiga patsiendid

Tavaliselt asümptomaatiliste ventrikulaarsete pauside registreerimise tõttu varasemas kliinilises uuringus, arvati bradükardiast tingitud sündmuste suurenenud riskiga patsiendid (nt ilma südamerütmurita patsiendid, kellel on siinussõlme nõrkuse sündroom, 2. või 3. astme AV-blokaad või bradükardiast tingitud süngoobiga patsiendid) Possia ohutuse ja efektiivsuse põhjuuringust (PLATO) välja. Seetõttu tuleb piiratud kliinilise kogemuse tõttu nende patsientide ravimisel olla ettevaatlik (vt lõik 5.1).

Lisaks tuleb olla ettevaatlik Possia koosmanustamisel teadaolevalt bradükardiat indutseerivate ravimitega. Siiski ei leitud PLATO-uuringus tõendeid kliiniliselt oluliste kõrvaltoimete kohta tikagreloori samaaegsel manustamisel teadaolevalt bradükardiat indutseerivate ravimitega (nt 96% beetablokaatoritega, 33% kaltsiumantagonistide diltiaseemi ja verapamiiliga ning 4% digoksiiniga) (vt lõik 4.5).

PLATO Holter-monitooringu uuringus leiti, et ÄKS ägedas faasis kogesid patsiendid >3 sek ventrikulaarseid pause rohkem tikagreloori kui klopidooreeli kasutamisel. Tikagreloori ravi ajal Holter-monitooringu uuringul avastatud ventrikulaarseid pause esines enam kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel kui üldises ÄKS ägedas faasis oleval uuringupopulatsioonil, seejuures mitte nendel, kes olid saanud ühe kuu jooksul ravi tikagrelooriga või võrdluses klopidooreeliga. Kliiniliselt avalduvaid kõrvaltoimeid (sealhulgas süngoobe või südamerütmuri paigaldamist) nimetatud patsiendirühmas sellega seotud ei olnud (vt lõik 5.1).

Õhupuudus

Õhupuudus tekkis 13,8% Possiaga ja 7,8% klopidooreeliga ravitud patsientidel. 2,2% patsientidest seostasid uurijad õhupuudust Possia raviga. Õhupuudus on enamasti kerge kuni mõõdukas ja laheneb sageli ravi katkestamata. Astma või KOK-iga patsientidel on absoluutne risk Possia ravi ajal kogeda õhupuudust tõusnud (vt lõik 4.8). Patsientidel, kellel on anamneesis astma ja/või KOK, tuleb tikagreloori ettevaatusega kasutada. Mehhanismi ei ole välja selgitatud. Kui ravi ajal Possiaga õhupuudus pikeneb või süveneb või tekib uus õhupuuduse episood, tuleb seda hoolikalt uurida ning talumatuse korral tuleb ravi Possiaga lõpetada.

Kreatiniini tõus

Kreatiniini tase võib tõusta ravi jooksul Possiaga (vt lõik 4.8). Mehhanismi ei ole välja selgitatud. Neerude funktsiooni tuleb kontrollida pärast ühte kuud ning seejärel vastavalt väljakujunenud praktikale, pöörates erilist tähelepanu ≥ 75 a patsientidele, keskmise/raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele ja neile, kes saavad samaaegset ravi ARB-dega.

Kusihappe tõus

PLATO-uuringus oli tikagreloori patsientidel tõusnud risk hüperurikeemia tekkeks võrreldes nendega, kes saavad ravi klopidoogreeliga (vt lõik 4.8). Ettevaatlik tuleb olla tikagreloori manustamisel hüperurikeemiaga või podagra seotud artriidiga patsientidel. Ennetava abinõuna tuleks kusihappe nefropaatiaga patsientidel tikagreloori kasutamist mitte soovitada.

Muu

Tulenevalt PLATO-uuringus täheldatud ASA säilitusannuse ja tikagreloori suhtelise efektiivsuse suhtest võrreldes klopidoogreeliga, Possia manustamine koos kõrges säilitusannuses ASA-ga (>300 mg) ei ole soovitatav (vt lõik 5.1).

Samaaegne Possia ja tugevatoimeliste CYP3A4 inhibiitorite (nt ketokonasooli, klaritromütsiini, nefasodooni, ritonaviiri ja atasanaviiri) manustamine on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.5). Samaaegne manustamine võib põhjustada olulist Possia plasmakontsentratsiooni suurenemist (vt lõik 4.5).

Samaaegset Possia ja tugevatoimeliste CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiini, deksametasooni, fenütoiini, karbamasepiini ja fenobarbitaali) manustamist ei soovitata, kuna koosmanustamine võib viia tikagreloori plasmakontsentratsiooni ja efektiivsuse langusele (vt lõik 4.5).

Samaaegne Possia ja kitsa terapeutilise vahemikuga CYP3A4 substraatide (nt tsisapriid ja ergotamiini alkaloidid) manustamine ei ole soovitatav, kuna tikagreloor võib suurendada nende ravimite plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.5). Samaaegne Possia ja suuremate simvastatiini või lovastatiini annuste kasutamine kui 40 mg ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Digoksiini koosmanustamisel Possiaga on soovitatav patsiendi hoolikas kliiniline ja laboratoorne jälgimine (vt lõik 4.5).

Puuduvad andmed Possia ja tugevate P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitorite (nt verapamiil, kinidiin, tsüklosporiin) koosmanustamise kohta, mille tulemusel tikagreloori plasmakontsentratsioon võib tõusta. Kui koosmanustamist ei saa vältida, tuleb neid koosmanustada ettevaatusega (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tikagreloori metabolism toimub peamiselt CYP3A4 vahendusel, mille nõrk pärssija ta on. Lisaks toimub tikagreloori metabolism ka P-gp vahendusel, mille nõrk pärssija ta on ning võib suurendada P-gp seonduvate ainete plasmakontsentratsioone.

Teiste ravimite toime Possiale

Ravimid, mida metaboliseerib CYP3A4 CYP3A4 inhibiitorid

- Tugevatoimelised CYP3A4 inhibiitorid – Ketokonasooli ja tikagreloori koosmanustamine suurendas tikagreloori maksimaalset plasmakontsentratsiooni C_{max} ja kõveraalust pindala AUC vastavalt 2,4 ja 7,3 korda. Aktiivse metaboliidi C_{max} ja AUC vähenesid vastavalt 89% ja 56% võrra. Teiste tugevatoimeliste CYP3A4 inhibiitorite (klaritromütsiini, nefasodooni, ritonaviiri ja atanasaviiri) toime on tõenäoliselt samasugune ning nende samaaegne manustamine koos Possiaga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3, 4.4).
- Mõõdukad CYP 3A4 inhibiitorid – Diltiaseemi ja tikagreloori koosmanustamisel suurenes tikagreloori C_{max} 69% ja AUC 2,7 korda, aktiivse metaboliidi C_{max} vähenes 38% võrra ning AUC ei muutunud. Tikagreloor ei mõjutanud diltiaseemi taset plasmas. Teistel mõõdukatel CYP3A4 inhibiitoritel (nt amprenaviir, aprepitant, erütromütsiin ja flukonasool) on eeldatavalt sarnane toime ja neid võib samuti Possiaga koos manustada.

CYP3A indutseerijad

Rifampitsiini ja tikagrelori koosmanustamisel vähenesid tikagrelori $C_{\max}$ ja AUC vastavalt 73% ja 86% võrra. Aktiivse metaboliidi $C_{\max}$ ei muutunud ja AUC vähenes 46% võrra. Teiste CYP3A4 indutseerijate (nt deksametasooni, fenütoiini, karbamasepiini ja fenobarbitaali) toime eeldatavasti vähendab samuti Possia plasmakontsentratsiooni. Tikagrelori koosmanustamine tugevate CYP3A indutseerijatega võib põhjustada tikagrelori plasmakontsentratsiooni ja efektiivsuse vähenemist (vt lõik 4.4).

Muud ravimid

Kliinilise farmakoloogilise koostoime uuringutes tuvastati, et tikagrelori ja hepariini, enoksapariini ja ASA või desmopressiini koosmanustamine ei mõjutanud tikagrelori või aktiivse metaboliidi farmakokineetikat või ADP-indutseeritud trombotsüütide agregatsiooni võrreldes tikagreloriga eraldi. Kliinilise näidustuse korral tuleb hemostaasi mõjutavaid ravimeid kasutada Possiaga kombineerides ettevaatusega (vt lõik 4.4).

Puuduvad andmed Possia ja tugevate P-gp inhibiitorite (nt verapamiil, kinidiin, tsüklosporiin) koosmanustamise kohta, mille tulemusel tikagrelori plasmakontsentratsioon võib tõusta. Kliinilise näidustuse korral tuleb neid koosmanustada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

Possia toimed teiste ravimitele

Ravimid, mida metaboliseerib CYP3A4

- *Simvastatiin* – Tikagrelori ja simvastatiini koosmanustamisel suurenes simvastatiini $C_{\max}$ 81% võrra ja AUC 56% võrra ning simvastatiinhappe $C_{\max}$ 64% võrra ja AUC 52% võrra, individuaalselt oli mõnedel isikutel tõus kahe- kuni kolmekordne. Tikagrelori koosmanustamine simvastatiini annustega, mis ületavad 40 mg ööpäevas võib põhjustada simvastatiini kõrvaltoimete ilmnemist ning seda tuleb kaaluda potentsiaalset kasu silmas pidades. Simvastatiin ei mõjutanud tikagrelori taset plasmas. Possial võib olla samasugune toime lovastatiinile. Samaaegne Possia ja suuremate simvastatiini või lovastatiini annuste kasutamine kui 40 mg ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
- *Atorvastatiin* – Atorvastatiini ja tikagrelori koosmanustamisel suurenes atorvastatiinhappe $C_{\max}$ 23% ja AUC 36% võrra. Samasuguseid AUC ja $C_{\max}$ suurenemisi täheldati atorvastatiinhappe kõigi metaboliitide korral. Neid suurenemisi ei peeta kliiniliselt olulisteks.
- Sarnast toimet teistele CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvatele statiinidele ei saa välistada. PLATO-uuringus kasutas 93% uuringu kohordist ka erinevaid statiine ning statiinide ohutus ei tekitanud tikagrelori saavatel patsientidel probleeme.

Tikagrelor on kerge CYP3A4 inhibiitor. Samaaegne Possia ja kitsa terapeutilise vahemikuga CYP3A4 substraatide (nt tsisapriid ja ergotamiini alkaloidid) manustamine ei ole soovitatav, kuna Possia võib suurendada nende ravimite plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.4).

Ravimid, mida metaboliseerib CYP2C9

Possia ja tolbutamiidi koosmanustamine ei põhjustanud kummagi ravimi plasmakontsentratsiooni muutusi, mis viitab sellele, et tikagrelor ei ole CYP2C9 inhibiitor ja tõenäoliselt ei muuda CYP2C9 vahendatud ravimite, nagu varfariini ja tolbutamiidi, metabolismi.

Suukaudsed kontratseptiivid

Possia, levonorgestreeli ja etinüülöstradiooli koosmanustamine suurendas etinüülöstradiooli plasma kontsentratsiooni ligikaudu 20% võrra, kuid ei muutnud levonorgestreeli farmakokineetikat. Kliiniliselt olulist mõju suukaudsete kontratseptiivide efektiivsusele ei ole levonorgestreeli ja etinüülöstradiooli koosmanustamisel Possiaga oodata.

P-glükoproteiiniga seonduvad ained (sh digoksiin, tsüklosporiin)

Possia samaaegsel manustamisel suurenesid digoksiini $C_{\max}$ 75% ja AUC 28% võrra. Digoksiini koosmanustamisel tikagrelooliga suurenesid digoksiini minimaalse püsikontsentratsiooni keskmised

tasemed ligikaudu 30% ja üksikjuhtudel maksimaalselt kuni 2 korda. Digoksiini juuresolek ei mõjutanud tikagrelori ja selle aktiivse metaboliidi $C_{\max}$ ja AUC. Väikese terapeutilise indeksiga P-gp sõltuvate ravimite nagu digoksiin ja tsüklosporiin ning Possia koosmanustamisel on soovitatav asjakohane kliiniline ja/või laboratoorne seire (vt lõik 4.4).

Muu samaaegne ravi

Teadaolevalt bradükardiat indutseerivad ravimid

Põhiliselt asümptomaatiliste ventrikulaarsete pauside ja bradükardia tõttu tuleb Possia samaaegsel manustamisel teadaolevalt bradükardiat indutseerivate ravimitega olla ettevaatlik (vt lõik 4.4). Siiski ei leitud PLATO-uuringus tõendeid kliiniliselt oluliste kõrvaltoimete kohta tikagrelori samaaegsel manustamisel teadaolevalt bradükardiat indutseerivate ravimitega (nt 96% beetablokaatoritega, 33% kaltsiumantagonistide diltiaseemi ja verapamiiliga ning 4% digoksiiniga).

PLATO-uuringus manustati Possia enamasti koos ASA, prootonpumba inhibiitorite, statiinide beetablokaatorite, angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite ja angiotensiini retseptori blokaatoritega sõltuvalt kaasuvatest haigusseisunditest pikema aja jooksul ning hepariini, madalmolekulaarset hepariini ja intravenoosseid GpIIb/IIIa inhibiitoreid lühema aja jooksul (vt lõik 5.1). Mingeid tõendeid kliiniliselt oluliste ebasoovitavate koostoimete kohta nende ravimitega ei tuvastatud.

Possia samaaegne manustamine hepariini, enoksapariini või desmopressiiniga ei mõjutanud aktiveeritud osalist tromboplastiini aega (aPTT), aktiveeritud hüübimisega (ACT) ega Xa faktori analüüsi tulemusi. Siiski tuleb võimalike farmakodünaamiliste koostoimete tõttu olla ettevaatlik Possia manustamisel koos teadaolevalt hüübimist mõjutavate ravimitega (vt lõik 4.4).

SSRI-de (nt paroksetiin, sertraliin ja tsitalopraam) manustamisega seostatud kutaansete veritsuste tõttu on soovitatav kasutamisel koos Possiaga olla ettevaatlik, kuna see võib suurendada veritsusriski.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad kasutama sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid rasestumise vältimiseks Possia ravi jooksul.

Rasedus

Andmed Possia kasutamise kohta rasedatel on piiratud või puuduvad. Andmed loomkatsetest näitavad reproduktiivset toksilisust (vt lõik 5.3). Possiat ei soovitata kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Olemasolevad loomkatsetest saadud farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed näitavad tikagrelori ja selle aktiivse metaboliidi eritumist rinnapiima (vt lõik 5.3). Ei saa välistada riski vastsündinutele imikutele. Tuleb langetada otsus, kas katkestada imetamine või ravi Possiaga, arvestades imetamisest saadavat kasu lapsele ning ravist saadavat kasu naisele.

Fertiilsus

Tikagrelor ei mõjutanud isaste ega emaste loomade fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid Possia mõju kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemisele ei ole tehtud. Possial ei ole arvatavalt autojuhtimisele ja masinate käsitlemisele mingit mõju või see mõju on tühine.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Possia ohutust ägeda koronaarsündroomiga patsientidel (ebastabiilse stenokardia, ST-elevatsioonita ja ST-elevatsiooniga müokardiinfarkti patsientidel) hinnati 3. faasi keskse kliinilise uuringu (ingl k

PLATelet Inhibition and Patient Outcomes, PLATO, osales 18624 patsienti) põhjal. Uuringus võrreldi Possiaga ravitud patsiente (Possia küllastusannus 180 mg ja säilitusannus 90 mg kaks korda päevas) patsientidega, keda raviti klopidoogreeliga (küllastusannus 300–600 mg, seejärel säilitusannus 75 mg üks kord päevas). Mõlemaid ravimeid manustati kombineeritult atsetüülsalitsüülhappega (ASA) ja teiste tavaraviskeemide ravimitega.

Kõige tavalisemad täheldatud kõrvaltoimed tikagrelooriga ravitud patsientidel olid õhupuudus, pöörutus ja ninaverejooks ning neid kõrvaltoimeid esines sagedamini kui klopidoogreeliga ravitud rühmas.

Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelina

Järgmisi kõrvaltoimeid täheldati Possia kliinilistes uuringutes (vt tabel 1).

Kõrvaltoimed klassifitseeritakse vastavalt esinemissagedustele ja organsüsteemide klassidele. Sageduskategooriad on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei ole võimalik hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1 Kõrvaltoimed sageduskategooriate ja organsüsteemide klasside järgi		
Sage	Aeg-ajalt	Harv
Organsüsteem		
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>		
		Kusihappe sisalduse tõus ^a
<i>Psühhiaatrilised häired</i>		
		Segasus
<i>Närvisüsteemi häired</i>		
	Koljusisene verejooks ^b , pearinglus, peavalu	Paresteesia
<i>Silma kahjustused</i>		
	Silmaverejooks (silmasisene, sidekesta-, võrkkesta-)	
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>		
		Kõrvaverejooks, vertigo
<i>Hingamisteede, rindkere ja mediastiinumi häired</i>		
Õhupuudus ^c , ninaverejooks	Verikõha	
<i>Seedetrakti häired</i>		
Mao-sooletrakti verejooks ^d	Veriokse, veritsus gastrointestinaalsest haavandist ^e , veritsus veenikomudest, gastriit, veritsus suuõõnes (sealhulgas igemeist), oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, iiveldus, düspepsia	Retroperitoneaalne verejooks, kõhukinnisus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		
Nahaaluskoe või naha veritsus ^f , verevalumid ^g	Lööve, sügelus	
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>		
		Hemartroos ^h
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>		
	Kuseteede veritsus ^h	
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rindnäärme häired</i>		
	Verejooks tupest (sealhulgas metrorraagia)	
<i>Uuringud</i>		
		Kreatiniini sisalduse tõus veres
<i>Vigastused, mürgistused või protseduuri tüsistused</i>		
Protseduurikoha verejooks ⁱ	Protseduurijärgne verejooks, verejooks	Verejooks haavast, traumaatiline verejooks
<i>Immuunsüsteemi häired</i>		
	Ülitundlikkus, k.a. angioödeem	

Paljud üksteisega seotud kõrvaltoimed on tabelis grupeeritud ning sisaldavad allpool kirjeldatud määratlusi:

^a Hüperurikeemia, kusihappe taseme tõus veres

^b Tserebraalne hemorraagia, intrakraniaalne hemorraagia, hemorraagiline rabandus

^c Düspnoe, pingutusdüspnoe, düspnoe puhkeolekus, öine düspnoe

^d Mao-sooletrakti verejooks, pärauvejooks, sooleverejooks, meleena, peitveresus

^e Gastrointestinaalse haavandi verejooks, maohaavandi verejooks, kaksteistsõrmiksoolehaavandi verejooks, peptilise haavandi verejooks

^f Subkutaanne hematoom, nahaverejooks, subkutaanne hemorraagia, petehhiad

^g Kontusioon, hematoom, ekümoos, soodumus verevalumite tekkeks, traumaatiline verevalum

^h Hematuuria, veri uriinis, kuseteede verejooks

ⁱ Veresoone punktsioonikoha veritsus, veresoone punktsioonikoha verevalum, süstekoha veritsus, punktsioonikoha verejooks, kateetri asukoha veritsus

[#] PLATO-uuringu tikagreloori rühmas ei esinenud hemartroosi (n=9235); sagedus on arvatud punkthindamise 95% usaldusvahemiku ülemisest piirist (3/x, milles x on kogu rühma suurus ehk 9235). 3/9235 annab tulemuse, mis paigutub sageduskategooriasse "harv".

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Veritsus

PLATO-uuringu veritsusjuhtumite kokkuvõte on esitatud tabelis 2.

Tabel 2 Hinnang veritsuse suhtarvule Kaplan-Meieri järgi vastavalt ravirühmale

	Possia (%/a) n=9235	Klopidogreel (%/a) n=9186	p-vaätus
Oluline veritsus PLATO järgi	11,6	11,2	0,4336
Fataalne või eluohtlik veritsus PLATO järgi	5,8	5,8	0,6988
Aorto-koronaarse šunteerimisega mitteseotud oluline veritsus PLATO järgi	4,5	3,8	0,0264
Protseduuriga mitteseotud oluline veritsus PLATO järgi	3,1	2,3	0,0058
Ühendatud oluline ja vähemoluline veritsus kokku PLATO järgi	16,1	14,6	0,0084
Protseduuridega mitteseotud oluline veritsus + vähemoluline veritsus PLATO järgi	5,9	4,3	<0,0001
Oluline veritsus TIMI järgi	7,9	7,7	0,5669
Ühendatud oluline ja vähemoluline veritsus kokku TIMI järgi	11,4	10,9	0,3272

Veritsuskategooria definitsioonid.

Fataalne või eluohtlik veritsus: kliiniliselt jälgitav koos hemoglobiini langusega >50 g/l või ≥4 erütrotsüüdimassi ühiku ülekande; või fataalne; või koljusisene; või intraperikardiaalne koos südame tamponaadiga; või seoses hüpotensioonilise shoki või vasopressoreid või kirurgiat nõudva raske hüpotensiooniga.

Oluline muu veritsus: kliiniliselt jälgitav koos hemoglobiini langusega 30-50 g/l või 2-3 erütrotsüüdimassi ühiku ülekande; või oluliselt seisundit halvendav.

Vähemoluline veritsus: verejooksu sulgemiseks või raviks on vaja meditsiinilist sekkumist.

Oluline veritsus TIMI järgi: Kliiniliselt jälgitav koos hemoglobiini langusega >50 g/l või koljusisene verejooks.

Vähemoluline veritsus TIMI järgi: Kliiniliselt jälgitav koos hemoglobiini langusega 30-50 g/l.

Possia ja klopidogreel ei erinenud PLATO-uuringus järgmiste suhtarvude poolest: fataalne või eluohtlik veritsus PLATO järgi, oluline veritsus PLATO järgi, oluline veritsus TIMI järgi või vähemoluline veritsus TIMI järgi (tabel 2). Siiski ilmnis tikagreloori korral enam olulisi ja vähemolulisi veritsusi kokku PLATO järgi kui klopidogreeli kasutamisel. PLATO-uuringus esines üksikutel patsientidel fataalset veritsust: 20-l (0,2%) tikagreloori kasutajal ning 23-l (0,3%) klopidogreeli kasutajal (vt lõik 4.4).

Üldine ega protseduuriga mitteseotud oluline veritsus PLATO järgi ei olnud prognoositav vanuse, soo, kehakaalu, rassi, geograafilise piirkonna, kaasuvate haiguste, kaasuva ravi ega anamneesi põhjal, mis sisaldas teavet varasema insuldi või mööduva isheemilise ataki kohta. Seega ei määratletud ühtegi rühma riski all olevaks.

Aorto-koronaarse šunteerimisega seotud veritsus: 42%-l 1584-st aorto-koronaarse šunteerimise patsiendist (12% kohordist) esines olulist fataalset või eluohtlikku veritsust PLATO järgi ilma ravirühmade vahelise erinevusega. Fataalne aorto-koronaarse šunteerimisega seotud veritsus tekkis 6 patsiendil kummaski ravirühmas (vt lõik 4.4).

Aorto-koronaarse šunteerimisega ja mistahes protseduuriga mitteseotud veritsus: Possia ja klopido-greeli rühmade vahel ei olnud erinevust aorto-koronaarse šunteerimisega mitteseotud PLATO-uuringus oluliseks fataalseks või eluohtlikuks määratletud veritsuse esinemises, kuid PLATO järgi määratletud oluline veritsus kokku, TIMI järgi oluline ja TIMI järgi oluline ja vähemoluline veritsus esinesid sagedamini tikagrelori kasutamisel. Kui jätta välja kõik protseduuriga seotud veritsused, toimus enam veritsusi tikagrelori rühmas kui klopido-greeli rühmas (Tabel 2). Ravi katkestamine protseduuriga mitteseotud veritsuse tõttu oli tavalisem tikagrelori rühmas (2,9%) kui klopido-greeli rühmas (1,2%; $p < 0,001$).

Koljusisene verejooks: Koljusiseseid protseduuriga mitteseotud veritsusi esines rohkem tikagrelori rühmas (27 verejooksu 26-l patsiendil, 0,3%) kui klopido-greeli rühmas (14 verejooksu, 0,2%), millest 11 verejooksu tikagrelori ning 1 klopido-greeli rühmas olid fataalsed. Üldises fataalse lõppega verejooksude hulgas erinevust ei olnud.

Õhupuudus

Õhupuudusest on raporteeritud Possia ravi ajal. Kõiki õhupuudusega seotud kõrvalnähte (õhupuudus, õhupuudus puhkeseisundis, õhupuudus koormusel, paroksüsmaalne öine õhupuudus ja öine õhupuudus) esines 13,8%-l tikagrelori patsientidest ning 7,8%-l klopido-greeli patsientidest (kõrvalnähtud esitatud kombineeritult). 2,2%-l tikagrelori patsientidest ja 0,6%-l klopido-greeli patsientidest PLATO-uuringus leiti kausaalne seos õhupuuduse ja ravi vahel ning mõned juhud olid rasked (0,14% tikagrelori ja 0,02% klopido-greeli rühmas) (vt lõik 4.4). Enamus õhupuuduse sümptomitest olid kerged või keskmise raskusega, enamusest neist teatati kui üksikjuhust ravi alustamise järgselt.

Klopido-greeliga võrreldes võib astmaga või KOK-iga patsientidel, kes saavad ravi tikagreloriga, olla suurenenud risk kerge õhupuuduse (3,29% ja 0,53% vastavalt tikagrelori ja klopido-greeli rühmas) ja raske õhupuuduse (0,38% ja 0% vastavalt tikagrelori ja klopido-greeli rühmas) tekkeks. Absoluutarvudes oli see risk suurem kui PLATO üldpopulatsioonis. Astma ja/või KOK-iga patsientidel tuleb tikagrelori ettevaatusega kasutada (vt lõik 4.4).

Ligikaudu 30% episoodidest lahenes 7 päeva jooksul. PLATO-uuringus osales kongestiivse südamepuudulikkusega, kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega ja astmaga patsiente; nendel ning vanuritel tekkis õhupuudus suurema tõenäosusega. Õhupuuduse tõttu katkestas Possia rühmas 0,9% patsientidest ravi ning klopido-greeli rühmas 0,1%. Õhupuuduse suurem hulk Possiaga ei ole seotud uue või süvenenud südame- või kopsuhaigusega (vt lõik 4.4). Possia ei mõjuta kopsufunktsiooni teste.

Laboriuuringud

Kreatiniini tõus: PLATO-uuringus suurenes enam kui 30% seerumi kreatiniini kontsentratsioon 25,5% tikagrelori saavatest patsientidest võrreldes 21,3% klopido-greeli saavatest patsientidest ning enam kui 50% 8,3% tikagrelori rühmas võrreldes 6,7% klopido-greeli rühmas. Enam kui 50% kreatiniini tõus oli enamväljendunud üle 75-aastastel patsientidel (13,6% ja 8,8% vastavalt tikagrelori ja klopido-greeli rühmadele), uuringu alguses raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (17,8% ja 12,5% vastavalt tikagrelori ja klopido-greeli rühmadele) ja samaaegset ravi ARB-dega saavatel patsientidel (11,2% ja 7,1% vastavalt tikagrelori ja klopido-greeli rühmadele). Neerudega seotud tõsiste kõrvaltoimete ja kõrvaltoimete, mis põhjustasid ravi katkestamist, hulk oli ravirühmades sarnane. Neerudega seotud kõrvaltoimeid tekkis 4,9%-l tikagrelori ja 3,8%-l klopido-greeli ravi

saavatest patsientidest, kuid kausaalselt ravist tingitud neerudega seotud kõrvaltoimeid esines võrdsest: 54 (0,6%) ning 43 (0,5%) vastavalt tikagreloori ja klopidooreli rühmas.

Kusihappe tõus: PLATO-uuringus suurenes kusihappe kontsentratsioon seerumis üle referentsvahemiku ülemise piiri 22%-l tikagreloori saavatest patsientidest võrreldes 13%-ga klopidooreli rühmas. Keskmine kusihappe kontsentratsioon suurenes ligikaudu 15% tikagreloori korral võrreldes ligikaudu 7,5%-ga klopidooreli korral ning vähenes pärast ravi lõpetamist ligikaudu 7%-ni tikagreloori korral, kuid mitte klopidooreli korral. Hüperurikeemiaga seotud kõrvaltoimetest teatati 0,5%-l tikagreloori ja 0,2%-l klopidooreli rühmas. Nendest kõrvaltoimetest olid raviga kausaalselt seotud 0,05% tikagreloori ja 0,02% klopidooreli rühmas. Podagra seotud artriidist teatati 0,2% tikagreloori ja 0,1% klopidooreli rühmas; ühelgi juhul ei olnud uurijate hinnangul tegemist kausaalse seosega.

4.9 Üleannustamine

Tikagreloor on kergesti talutav kuni 900 mg annustes. Tõusva annuse uuringus oli mac-söoletrakti toksilisus annus-limiteeruv. Teised kliiniliselt olulised kõrvanähud, mis võivad üleannustamisel tekkida, on õhupuudus ja ventrikulaarsed pausid (vt lõik 4.8).

Üleannustamise korral tuleb jälgida nimetatud võimalike kõrvalnähtude suhtes ja kaaluda EKG-monitooringut.

Hetkel ei tunta antidooti Possia toime vastu ning ravim ei ole eeldatavasti dialüüsiga eemaldatav (vt lõik 4.4). Üleannustamise ravi peab järgima kohalikke ravitavasid. Possia üleannustamise eeldatav toime on trombotsüütide inhibeerimisega seotud veritsusriski pikenenud kestus. Veritsuse ilmnemisel tuleb rakendada asjakohaseid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, v.a. hepariin.
ATC kood: B01AC24

Toimemehhanism

Possia sisaldab tikagreloori, mis kuulub tsüklopentüültriasoolpürimidiinide (CPTP) keemilisse klassi ning on selektiivne adenosüüldifosfaadi (ADP) retseptori antagonist. See toimib P2Y₁₂ ADP-retseptorile nii, et võib ära hoida ADP-vahendatud trombotsüütide aktivatsiooni ja agregatsiooni. Tikagreloor on suukaudsel manustamisel aktiivne ning pöörduva toimega trombotsüütide P2Y₁₂ ADP-retseptorile. Tikagreloor ei seonu ADP seondumiskohaga, kuid tema toime trombotsüütide P2Y₁₂ ADP-retseptorile blokeerib signaali ülekande.

Farmakodünaamiline toime

Toime algus

Stabiilse südame koronaarhaigusega atsetüülsalitsüülhapet (ASA) saavatel patsientidel algab tikagreloori farmakoloogiline toime kiiresti, tikagreloori põhjustatud trombotsüütide agregatsiooni inhibitsioon (IPA) oli 0,5 tunni möödumisel pärast 180 mg küllastusannuse manustamist ligikaudu 41% ning suurim IPA (89%) saavutati 2–4 tundi annuse manustamise järel ja püsis 2-8 tundi. 90% patsientidest oli lõplik IPA >70% 2 tunni möödumisel annuse manustamisest.

Toime lõppemine

Kui ravi tikagrelooriga katkestatakse vähem kui 96 tundi enne protseduuri, on CABG protseduuri planeerimisel tikagrelooriga seotud veritsusrisk tõusnud võrreldes klopidooreliga.

Andmed raviskeemi vahetamise kohta

Klopidogreeli vahetamine tikagreloori vastu põhjustas IPA absoluutset suurenemist 26,4% võrra ning tikagreloori vahetamine klopidogreeli vastu põhjustas IPA absoluutset vähenemist 24,5% võrra. Patsientide ravis võib klopidogreeli vahetada tikagreloori vastu ilma, et trombotsüütide agregatsiooni pärssiv toime katkeks (vt lõik 4.2).

Kliiniline tõhusus ja ohutus

Topeltpimedas randomiseeritud PLATO-uuringus uuriti 18624 patsienti, kellel oli viimase 24 tunni jooksul tekkinud ebastabiilse stenokardia, mitte-ST-elevatsiooniga müokardiinfarkti (NSTEMI) või ST-elevatsiooniga müokardiinfarkti sümptomid ning kes said esialgu medikamentooset ravi või tehti perkutaanne koronaarne interventsioon (PCI) või aorto-koronaarne šunteerimine (CABG).

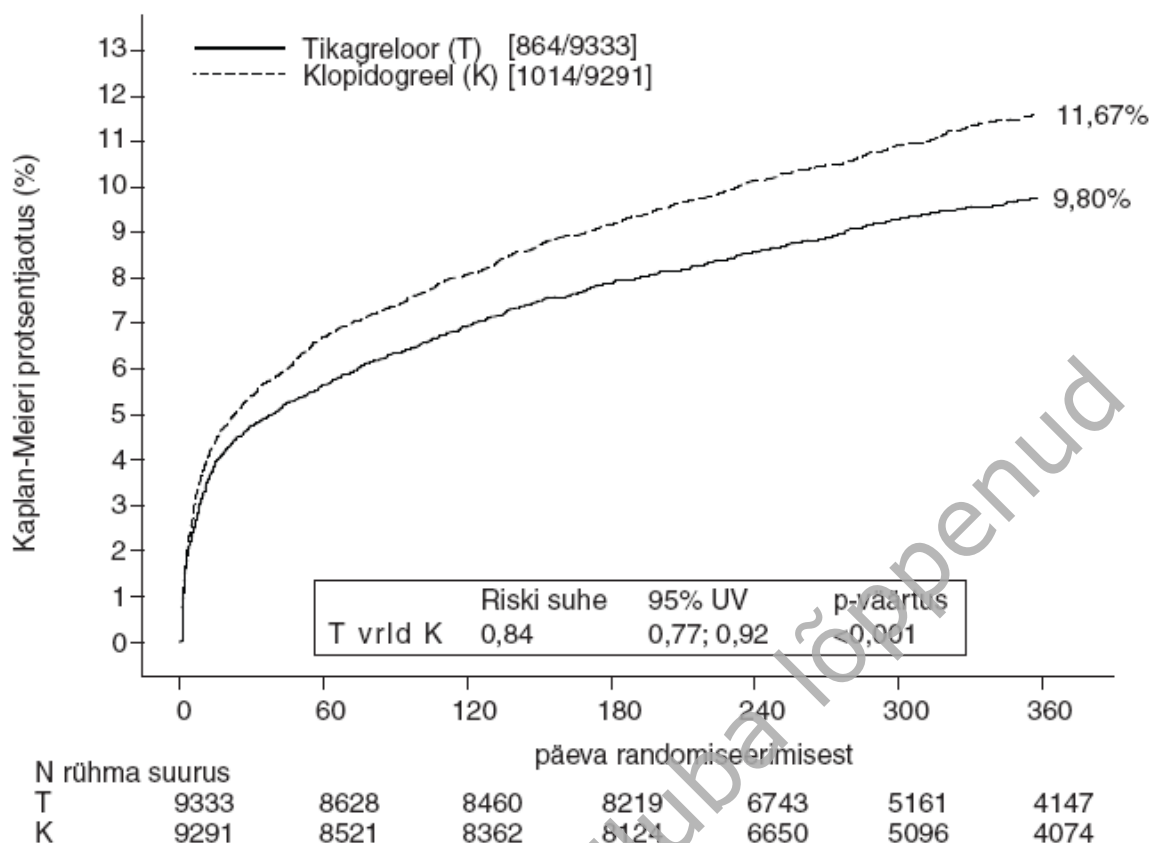
Igapäevasele ASA annusele lisatud tikagreloor annuses 90 mg kaks korda ööpäevas oli 75 mg klopidogreelist parem kombineeritud tulemusnäitaja (kardiovaskulaarne (KV) surm, müokardiinfarkt (MI) või ajuinsult) ennetamisel ning erinevus ilmnes eelkõige KV surma ja MI arvel. Patsientidele manustati klopidogreeli algannuses 300 mg (600 mg kui oli teostatud PCI) või 180 mg tikagreloori.

Tulemus ilmnes varakult (absoluutse riski langus [ARR] 0,6% ja suhtelise riski langus [RRR] 12% 30 päeva jooksul) koos püsiva ravitoime, 1,9% ARR ja 16% RRR 12 kuu jooksul. See on aluseks patsientide ravimisel tikagrelooriga kuni 12 kuu jooksul (vt lõik 4.2). 54 ACS patsiendi ravimisel tikagrelooriga klopidogreeli asemel ennetatakse 1 aterotrombootiline sündmus; 91 patsiendi ravimisel ennetatakse 1 KV surm (vt joonis 1 ja tabel 3).

Tikagreloori klopidogreelist parem ravitoime ilmneb ühtlaselt alarühmades, kus on arvestatud alljärgnevaid näitajaid: kehakaal, sugu, suhkurtõve, mööduvate isheemia atakkide, mittehemorraagilise insuldi või revaskulariseerimise olemasolu anamneesis; kaasuv ravi (hepariinid, GbplIb/IIIa inhibiitorid ja prootonpumba inhibiitorid) (vt lõik 4.5); indekseeritud lõppdiagnoos (STEMI, NSTEMI, ebastabiilne stenokardia); randomiseerimisel määratud raviviis (invasiivne või medikamentoosne).

Täheldati nõrgalt olulist seost ravi ja piirkonna vahel; kui kogu maailmas on esmase tulemusnäitaja riskisuhe soodsam ravi korral tikagrelooriga, siis Põhja-Ameerikas, mida esindas ligikaudu 10% kogu uuritud populatsioonist, on riskisuhe soodsam klopidogreeli ravi korral (seose p-väärtus = 0,045). Süvaanalüüsis ilmneb võimalik seos ASA annusega, mille järgi tikagreloori efektiivsus langeb seoses ASA annuse suurenemisega. Possiale kaasnev ASA ööpäevane püsiannus peaks olema 75-150 mg (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Joonisel 1 on kujutatud hinnanguline esimese sündmuse tekkerisk ühendatud tulemusnäitajate korral.



Joonis 1 Aeg esimese kardiovaskulaarse surma, müokardiinfarkti ja insuldini (PLATO)

Possia vähendas esimese ühendatud tulemusnäitaja ilmnemist võrreldes klopidooreeliga nii ebastabiilse stenokardia ja/või ST-elevatsioonita müokardiinfarkti kui ka ST-elevatsiooniga müokardiinfarkti populatsioonis (Tabel 3).

Tabel 3 Tulemusnäitajad PLATO-uuringus

	Possia (sündmusega patsientide %) n=9333	Klopidooreel (sündmusega patsientide %) n=9291	ARR ^a (%/a)	RRR ^a (%) (95% UV)	p- väärtus
KV surm/ müokardiinfarkt (MI) (v.a. diagnoosimata MI)/insult	9,3	10,9	1,9	16 (8;23)	0,0003
Invasiivne ravimeetod	8,5	10,0	1,7	16 (6;25)	0,0025
Medikamentoosne ravimeetod	11,3	13,2	2,3	15 (0,3; 27)	0,0444 ^d
KV surm	3,8	4,8	1,1	21 (9;31)	0,0013
MI (v.a. diagnoosimata MI) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5;25)	0,0045
Insult	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52;9)	0,2249
Kõigist põhjustest	9,7	11,5	2,1	16 (8;23)	0,0001

	Possia (sündmusega patsientide %) n=9333	Klopidogreel (sündmusega patsientide %) n=9291	ARR^a (%/a)	RRR^a (%) (95% UV)	p- väärtus
tingitud surmad, MI (v.a. diagnoosimata MI) või insult					
KV surm, kõik MI, insult, SRI, RI, TIA või teised ATE ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5;19)	0,0006
Kõigist põhjustest tingitud suremus	4,3	5,4	1,4	22 (11;31)	0,0003 ^d
Tõestatud stendi tromboos	1,2	1,7	0,6	32 (8;49)	0,0123 ^d

^aARR = absoluutse riski langus; RRR = suhtelise riski langus = (1-šansside suhe) x 100%. Negatiivne RRR näitab suhtelise riski suurenemist.

^bv.a. diagnoosimata müokardiinfarkt.

^cSRI = raske retsidiveeruv isheemia; RI = retsidiveeruv isheemia; TIA = möödav isheemiline atakk; ATE = arteriaalne trombootiline sündmus. Kõik MI hõlmab ka diagnoosimata MI, mille kuupäevaks on kokkuleppeliselt diagnoosimise kuupäev.

^dnominaalne olulisuse väärtus; kõik teised on formaalselt statistiliselt olulised eelnevalt määratletud hierarhilise testimise poolt.

Holter-monitooringu uuring

Selleks, et PLATO-uuringus uurida pause vatsakeste töös ja muid rütmihäirete episoodide, viisid uurijad läbi Holter-monitooringut peaaegu 3000 patsiendiga alarühmas, kellest ligikaudu 2000 patsiendil olid kirjeldatud rütmihäired, ägeda koronaarsündroomi ägedas faasis ja üks kuu pärast seda. Peamiseks huvipakkuvaks muutujaks olid üle 3 sekundi pikkused pausid vatsakeste töös. Tikagrelooriga avaldus ägedas faasis ventrikulaarseid pause suuremal hulgal patsientidest (6,0%) kui klopidogreeli kasutamisel (3,5%) ning kuu aja pärast oli see näitaja vastavalt 2,2% ja 1,6% (vt lõik 4.4).

Ventrikulaarsete pauside suurem hulk AKS ägedas faasis ilmnis enam kroonilise südamepuudulikkusega tikagreloori patsientidel (9,2%, vrl. 5,4% ilma kroonilise südamepuudulikkuseta patsientidel; klopidogreeli patsientidel 4,0%, vrl. 3,6% ilma kroonilise südamepuudulikkuseta patsientidel). Taoline düsbalaans ei esinenud esimesel kuul: 2,0% ja 2,1% vastavalt kroonilise südamepuudulikkusega ja ilma tikagreloori saavad patsiendid; 3,8% ja 1,4% vastavalt samad tulemused klopidogreeli rühmas). Kliinilisi tagajärgi (sh vajadust paigaldada südamerütmureid) selles patsientide rühmas ei esinenud.

PLATO geneetiline alauuring

CYP2C19 ja ABCB1 genotüpiseerimine 10285-l PLATO-uuringu patsiendil andis võimaluse määrata seosed genotüübi ja PLATO tulemuste vahel. Tikagreloori paremus klopidogreeli ees peamiste KV sündmuste vähendamisel ei olnud oluliselt seotud patsiendi CYP2C19 või ABCB1 genotüübiga. Sarnaselt kogu PLATO-uuringule ei erinenud ühendatud oluline veritsus PLATO järgi tikagreloori ja klopidogreeli rühmas, sõltumata CYP2C19 või ABCB1 genotüübist. Aorto-koronaarse šunteerimisega mitteseotud oluline veritsus PLATO järgi oli sagedasem tikagreloori kui klopidogreeli rühma nendel patsientidel, kellel puudus üks või enam CYP2C19 funktsionaalset alleeli, kuid võrdne nende klopidogreeli patsientidega, kellel funktsionaalsed alleelid ei puudunud.

Ühendatud kombineeritud efektiivsus ja ohutus

Ühendatud kombineeritud efektiivsuse ja ohutuse (KV surm, MI, insult või PLATO järgi oluline veritsus kokku) andmed näitavad, et Possia suurem kliiniline kasu võrreldes klopidogreeliga ei ole kadunud peamiste veritsusega seotud sündmuste tõttu (ARR 1,4%, RRR 8%, riskisuhe 0,92%; p = 0,0257) 12 kuu jooksul pärast ägedat koronaarsündroomi.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on loobunud nõudest, mille kohaselt eksisteerib kohustus esitada Possia uuringute tulemused laste populatsioonide kõigi alarühmade kohta pediaatrilise uurimise kava järgi ja kinnitatud näidustuse korral (vt lõik 4.2, 5.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tikagreloori farmakokineetika on lineaarne ning tikagreloori ja aktiivse metaboliidi (AR-C124910XX) plasma kontsentratsioonid korreleeruvad ligikaudu annuse suurusega kuni annuseni 1260 mg.

Imendumine

Tikagreloor imendub kiiresti, t_{max} mediaan on ligikaudu 1,5 tundi. Peamise tsirkuleeriva metaboliidi AR-C124910XX (samuti aktiivne) moodustumine tikagreloorist toimub kiiresti: t_{max} mediaan on ligikaudu 2,5 tundi. Söömata olekus isikule suukaudselt manustatud tikagreloor annuses 90 mg annab C_{max} väärtusega 529 ng/ml ja AUC 3451 ng.h/ml. Metaboliidi vastavate väärtuste suhtarvud on 0,28 (C_{max}) ja 0,42 (AUC).

Tikagreloori keskmine absoluutne biosaadavus oli hinnanguliselt 36%. Väga rasvase toidu manustamine põhjustas tikagreloori kõveraaluse pindala AUC suurenemise 21% võrra ja aktiivse metaboliidi maksimaalse plasmakontsentratsiooni C_{max} vähenemise 22% võrra, kuid ei mõjutanud tikagreloori C_{max} või aktiivse metaboliidi AUC. Neid väikesi muutusi peeti kliiniliselt vähetähtsaks, seetõttu võib tikagreloori manustada koos toiduga.

Tikagreloor ning tema aktiivne metaboliit on P-gp-ga seonduvad ained.

Jaotumine

Püsiva plasmakontsentratsiooni saavutamisel on tikagreloori jaotusruumala 87,5 l. Tikagreloor ja selle aktiivne metaboliit seonduvad suures osas inimese plasmavalkudega (> 99,0%).

Biotransformatsioon

CYP3A4 on peamine ensüüm, mis on seotud tikagreloori metabolismi ja selle aktiivse metaboliidi moodustumisega ning nende koostoimed teiste CYP3A substraatidega ulatuvad aktiveerimisest pärssimiseni.

Peamine tikagreloori metaboliit on AR-C124910XX, mis *in vitro* katsetes tõendatult seondub samuti aktiivselt trombotsüütide P2Y₁₂ ADP-retseptoriga. Aktiivse metaboliidi plasmakontsentratsioon moodustab ligikaudu 30-40% tikagreloori plasmakontsentratsioonist.

Eliminatsioon

Tikagreloor elimineeritakse põhilises osas maksa ainevahetuse kaudu. Kui manustada radioaktiivselt märgistatud tikagreloori, on radioaktiivsuse keskmine määr eritistes 84% (57,8% väljaheites, 26,5% uriinis). Tikagreloori ja selle aktiivset metaboliiti eraldus uriiniga vähem kui 1% annusest. Aktiivne metaboliit elimineerub kõige tõenäolisemalt põhiliselt sapiirituse kaudu. Keskmine poolväärtusaeg $t_{1/2}$ oli ligikaudu 7 tundi tikagreloori korral ja 8,5 tundi aktiivse metaboliidi korral.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel (≥ 75 aastastel) ÄKS patsientidel täheldati tikagreloori (ligikaudu 25% mõlema, C_{max} ja AUC, korral) ja selle aktiivse metaboliidi suuremaid plasma kontsentratsioone kui noorematel patsientidel populatsiooni farmakokineetilisel analüüsil. Neid erinevusi ei peeta kliiniliselt olulisteks (vt lõik 4.2).

Lapsed

Possia kasutamist ei ole hinnatud lastel (vt lõik 4.2, 5.1).

Soolised erinevused

Naistel täheldati tikagreloori ja selle aktiivse metaboliidi suuremaid plasma kontsentratsioone kui meestel. Neid erinevusi ei peeta kliiniliselt olulisteks.

Neerufunktsiooni kahjustus

Tikagreloori ja selle aktiivse metaboliidi plasma kontsentratsioonid olid ligikaudu 20% väiksemad raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens <30 ml/min) võrreldes normaalse neerufunktsiooniga isikutega (vt lõik 4.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel olid tikagreloori C_{max} ja AUC vastavalt 12% ja 23% võrra suuremad võrreldes vastavate tervete isikutega (vt lõik 4.2). Tikagreloori kasutamist ei ole uuritud keskmise raskusega või raske maksakahjustusega patsientidel ning selle kasutamine nendel patsientidel on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3, 4.4).

Etnilised rühmad

Aasia päritolu patsientidel oli ravimi biosaadavus 39% võrra suurem kui europiididel. Patsientidel, kes määratlesid end mustanahalistena, oli tikagreloori biosaadavus 18% väiksem kui europiididel. Kliinilise farmakoloogia uuringutes oli tikagreloori plasma kontsentratsioon (C_{max} ja AUC) jaapanlastel ligikaudu 40% (20% pärast kohandamist kehakaalu järgi) suurem kui europiididel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilised andmed tikagreloori ja tema peamise metaboliidi kohta ei osuta mitteaktsepteeritavale kõrvaltoimete riskile inimesel tavaliste farmakoloogiliste ohutusüritingute, üksik- ja korduvannuse toksilisuse ja genotoksilisuse põhjal.

Mitmetel loomaliikidel täheldati mao-seedetrakti ärritust ravimi kliiniliselt oluliste plasmatasemetega juures (vt lõik 4.8).

Emasrottidel suurenes emakakasvajate (adenokartsinoomide) ja maksaadenoomide arv. Emakatuumorite tekkemehhanismiks on tõenäoliselt hormonaalse tasakaalu kadumine, mis viib kasvajate arengule rottidel. Maksaadenoomide tekkemehhanismiks on tõenäoliselt närilistele spetsiifilise ensüümi induktsioon maksas. Seega, kartsinogeensust näitavad leiud ei ole tõenäoliselt inimestel olulised.

Rottidel leiti väiksemaid arenguanomaaliaid emastele rottidele manustatud toksiliste annuste juures (ohutuse marginaal 5,1). Küülikutel ilmnas emasloomadele manustatud kõrgete annuste juures, mis ei andnud mürgistuse nähte (ohutuse marginaal 4,5), loodete maksa ja skeleti arengu kerge hiline mine.

Uuringud rottidel ja küülikutel on näidanud reproduktiivset toksilisust, millega kaasnevad emaslooma veidi vähenenud kaalutõus, neonataalne elumus ja sünnikaal ning kasvu pidurdumine. Tikagreloor põhjustas emasloomadel ebaregulaarset tsükli (põhiliselt tsükli pikenemist), kuid ei mõjutanud üldist isas- ja emasloomade viljakust. Radioaktiivse ühendiga märgistatud tikagrelooriga teostatud farmakokineetilistes uuringutes on ilmnenu d, et toimeaine ja selle metaboliidid erituvad rottide piima (vt lõik 4.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mannitool (E421)

Kaltsiumvesinikfosfaat

Magneesiumstearaat (E470b)

Naatiumglükolaattärklis

Hüdroksüpropüültselluloos (E463)

Tableti kate

Talk

Titaandioksiid (E171)

Kollane raud(III)oksiid (E172)

Polüetüleenglükool 400

Hüpromelloos (E464)

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

- PVC-PVDC/alumiiniumfooliumist läbipaistvas blisterpakendis (päikese/kuu sümbolitega) 10 tabletti; pappkarbis 60 (6 blistrit) või 180 (18 blistrit) tabletti.
- PVC-PVDC/alumiiniumfooliumist läbipaistvas kalenderblisterpakendis (päikese/kuu sümbolitega) 14 tabletti; pappkarbis 14 (1 blister), 56 (4 blistrit) või 168 (12 blistrit) tabletti.
- PVC-PVDC/alumiiniumfooliumist perforeeritud ühikannuselises blisterpakendis 10 tabletti; pappkarbis 100x1 (10 blistrit) tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja muuks käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB

S-151 85

Södertälje

Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/656/001-006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügi loa kuupäev: 3. detsember 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Üksikasjaline teave selle toote kohta on olemas Euroopa ravimiameti (EMA) kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA II

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

või

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE

• Ravimiohutuse süsteem

Müügiloa hoidja peab tagama, et müügiloa taotluse moodulis 1.8.1 esitatud ravimiohutuse järelevalve süsteem on olemas ja toimib enne ravimpreparaadi turule toomist ja turustamise ajal.

Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab ravimiohutuse toiminguid läbi viima vastavalt ravimiohutuse järelevalve kavas kirjeldatule, nagu on kokkulepitud müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud riskijuhtimiskavas ja igas järgmises ajakohastatud riskijuhtimiskavas, mis on inimravimite komitee poolt heakskiidetud.

Vastavalt inimravimite komitee inimravimite riskijuhtimise süsteemi juhendile peab ajakohastatud riskijuhtimiskava olema esitatud järgmise perioodilise ohutusuaruandega samal ajal.

Lisaks tuleb ajakohastatud riskijuhtimiskava esitada:

- kui saadakse uut teavet, mis võib avaldada mõju kehtivale ohutuse spetsifikatsioonile, ravimiohutuse järelevalve kavale või riski minimeerimise meetmetele;
- 60 päeva jooksul olulise (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärgi saavutamisest;
- Euroopa Ravimiameti nõudel.

Ravimpreparaadi perioodilise ohutusuaruande esitamise tsükkel peab järgima standard nõudeid, kui inimravimite komitees ei ole teisiti kokku lepitud.

RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

Ei ole kohaldatav.

LISA III

PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAPPKARP, 90 mg ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Possia, 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ticagrelorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 90 mg tikagreloori.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

14 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
100x1 õhukese polümeerikattega tabletti
168 õhukese polümeerikattega tabletti
180 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/656/001 60 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/656/002 180 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/656/003 14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/656/004 56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/656/005 168 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/656/006 100x1 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON BRAILLE KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

possia 90 mg

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

PERFOREERITUD ÜHIKANNUSELINE BLISTERPAKEND (100X1 TABLETTI)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Possia, 90 mg tabletid
ticagrelor

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTERPAKEND (10 TABLETTI)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Possia, 90 mg tabletid
ticagrelor

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD

Lot

5. MUU

päikese/kuu sümbol

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

KALENDERBLISTERPAKEND (14 TABLETTI)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Possia, 90 mg tabletid
ticagrelor

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD

Lot

5. MUU

E T K N R L P
päikese/kuu sümbol

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Possia, 90 mg õhukese polümeerikattega tabletid tikagreloor

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoimetest, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Possia ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Possia kasutamist
3. Kuidas Possiat kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Possiat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Possia ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Possia

Possia sisaldab toimeainet nimetusega tikagreloor. See kuulub trombotsüütide agregatsiooni pärssivate ravimite rühma.

Kuidas Possia toimib

Possia mõjutab rakke, mida nimetatakse trombotsüütideks e vereliistakuteks. Trombotsüüdid on väga väikesed rakud, mis kleepuvad kokku selleks, et moodustuks verehüüve vigastatud veresoontes. See peatab veritsuse.

Kuid hüübekämbud ehk trombid võivad moodustuda ka kahjustunud veresoontes südames ja ajus. See on väga ohtlik, sest:

- tromb võib täielikult peatada vere juurdepääsu soonele – see võib põhjustada südameinfarkti (müokardiinfarkti) või insuldi;
- tromb võib osaliselt ummistada südant toitvad veresooned – see vähendab verevoolu südames. See võib põhjustada äkki tekkivat ja mööduvat rinnavalgu (nimetatakse „ebastabiilseks stenokardiaks“ e rinnaangiiniks).

Possia aitab ära hoida trombotsüütide kokkukleepumist. See vähendab tõenäosust, et moodustuks tromb, mis kitsendab veresoont.

Milleks Possiat kasutatakse

Possiat võivad kasutada ainult täiskasvanud. Teile on määratud Possia, sest teil on olnud:

- südameinfarkt või
- ebastabiilne stenokardia (rinnaangiin või rinnakutagune valu, mida ei ole saadud kontrolli alla).

Possia vähendab teie ohtu haigestuda insuldi või saada südameinfarkt või surra südame-veresoonkonna haigusesse.

2. Mida on vaja teada Possia kasutamist

Ärge võtke Possiat, kui:

- olete allergiline (ülitundlik) tikagreloori või mõne muu Possia koostisosa suhtes (loetletud lõigus 6);
- teil esineb veritsust praegu või teil on olnud hiljuti sisemine veritsus, nt veritsus mao- või soolehaavandist;
- teil esineb keskmise raskusega või raske maksahaigus;
- te kasutate mõnda järgnevalt loetletud ravimite: ketokonasool (kasutatakse seennakkuste raviks), klaritromütsiin (kasutatakse bakteriaalsete nakkuste raviks), nefasodoon (antidepressant), ritonaviir ja atasanaviir (kasutatakse HIV-nakkuse ja AIDS-i raviks);
- te olete põdenud ajuverejooksu tõttu insulti.

Ärge kasutage Possiat, kui mõni ülaltoodud punktidest käib teie kohta. Kui te ei ole kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga enne Possia kasutamist.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Informeerige oma arsti, apteekrit või hambaarsti enne Possia kasutamist, kui:

- teil on suurenenud veritsusrisk, sest
 - teil on olnud hiljuti raske vigastus;
 - hiljutine operatsioon (sh hambaravi);
 - teil on mõni seisund, mis mõjutab verehüübimist;
 - hiljutine veritsus maost või soolest (nt maohaavand või soole polüübid).
- teil on tulemas plaaniline operatsioon (sh hambaravi) sel ajal, kui kasutate Possiat. See on seotud suurenenud veritsusriskiga. Arst võib soovitada, et te katkestaksite Possia võtmise 7 päeva enne operatsiooni;
- teie süda lööb ebaharilikult aeglaselt (tavaliselt vähem kui 60 lööki/minutis) ja teil ei ole veel südamerütmurit paigaldatud;
- te põete astmat või muud kroonilist kopsuhaigust või teil esineb õhupuudust;
- teie vereproov on näidanud kusihaiguse taseme tõusu.

Kui te ei tea, kas mõni ülaltoodud punktidest puudutab teid, pidage nõu oma arsti, apteekri või hambaarstiga enne Possia kasutamist.

Lapsed

Possiat ei soovitata kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Possia

Palun teavitage oma arsti, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada muid ravimeid, kaasaarvatud ilma retseptita ostetud ning ravimtaimedel põhinevad ravimid. Need võivad mõjutada Possia toimet ning Possia võib mõjutada teiste ravimite toimet.

Rääkige oma arstile või apteekrile, kui te kasutate mõnda järgmistest ravimite:

- simvastatiini või lovastatiini enam kui 40 mg ööpäevas (kasutatakse kõrge kolesterooli raviks);
- rifampitsiin (antibiootikum), fenütoiin, karbamasepiin ja fenobarbitaal (kasutatakse krampide raviks), deksametasoon (põletikuliste või autoimmuunsete seisundite raviks), digoksiin (südamepuudulikkuse raviks), tsüklosporiin (organismi immuunkaitse langetamiseks), kinidiin ja alitiaseem (südame rütmihäirete raviks), beetablokaatorid ja verapamiil (kõrge vererõhu raviks).

Rääkige oma arstile või apteekrile kindlasti, kui te kasutate mõnda järgmistest ravimite, mis suurendavad veritsusriski:

- suukaudsed antikoagulandid, mida sageli nimetatakse vere vedeldajateks, sh varfariin;
- mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (lühend: MSPVR), mida kasutatakse tavaliselt valuvaigistitena, nt ibuprofeen ja naprokseen;
- selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (lühendatult SSRI-d), mida kasutatakse depressiooni vastu, nagu paroksetiin, sertraliin ja tsitalopraam;
- teised ravimid, nagu ketokonasool (seennakkuste raviks), klaritromütsiin (bakteriaalse nakkuse raviks), nefasodoon (antidepressant), ritonaviir ja atasanaviir (HIV-nakkuse ja AIDS-i raviks), tsisapriid (kõrvetiste raviks), ergotamiini alkaloidid (migreeni ja peavalu raviks).

Rääkige oma arstile ka seda, et Possia kasutamisel võib teil tõenäolisemalt tekkida verejooks, kui arst peaks teile andma fibrinolüütikume, mida kutsutakse 'trombi lahustajateks', näiteks streptokinaasi või alteplaasi.

Possia võtmine koos toidu ja joogiga

Possia võib võtta koos toiduga või ilma.

Rasedus ja imetamine

Rasedatel või rasestuda võivatel naistel ei ole soovitatav Possiat kasutada. Naised peavad ravi ajal kasutama sobivaid kontratseptiivseid vahendeid raseduse vältimiseks. Kui te imetate last, rääkige sellest oma arstile enne Possia kasutamist. Arst kaalub koos teiega sel ajal Possia kasutamisest tingitud kasu ja riske.

Kui te ootate last või imetate last, küsige oma arstilt või apteekrilt nõu enne igasuguse ravimi kasutamist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

On vähetõenäoline, et Possia mõjutaks teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

3. Kuidas Possiat kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile määranud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arsti või apteekriga.

Kui palju peate ravimit võtma

- Algannus on kaks tabletti korraga sisse võtta (küllastusannus 180 mg). See antakse teile tavaliselt haiglas.
- Pärast algannust on tavaline annus üks tablett (90 mg) kaks korda ööpäevas kuni 12 kuud, välja arvatud juhul, kui arst on teisiti määranud. Võtke Possia sisse iga päev enam-vähem samadel kellaaegadel (näiteks üks tablett hommikul ja üks tablett õhtul).

Arst soovitab teil tavaliselt kasutada ka atsetüülsalitsüülhapet. See on trombide tekke vastane toimeaine, mida leidub mitmetes erinevates tablettides. Arst selgitab teile, millises annuses seda tuleb võtta (tavaliselt 75 kuni 150 mg ööpäevas).

Kuidas Possiat võtta

- Võite võtta Possia koos toiduga või ilma.
- Võite blisterpakendi järgi kindlaks teha, millal viimati Possia võtsite. Blisterpakendil on päikese (tähistab hommikut) ja kuu kujutised (tähistab õhtut). See aitab kindlaks teha, kas olete annuse manustanud.

Kui võtate Possiat rohkem kui ette nähtud

Kui olete võtnud rohkem Possiat kui oleksite pidanud, siis pöörduge otsekohe arsti poole või minge haiglasse. Võtke oma ravimite pakk kaasa. Teil võib olla suurenenud veritsusohu.

Kui unustate Possia võtmata

- Kui unustate annuse võtmata, siis võtke lihtsalt järgmine annus selleks ettenähtud ajal.
- Ärge võtke kahekordset annust (kaks annust samaaegselt) selleks, et korvata vahelejäänud annust.

Possia kasutamise lõpetamine

Ärge lõpetage Possia kasutamist ilma, et oleksite rääkinud sellest arstile. Võtke seda regulaarselt ja nii kaua, kui arst on teile määranud. Kui te lõpetate ravimi võtmise, suureneb tõenäosus, et te võite saada uue südameinfarkti või insuldi või surra haigusesse, mis on seotud teie südame või veresoontega.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Ravimi võtmisel võib tekkida järgmisi kõrvaltoimeid:

Allpool loetletud võimalikud kõrvaltoimed on määratletud järgmiselt: sage (esineb 1 kuni 10 kasutajal sajast); aeg-ajalt (esineb 1 kuni 10 kasutajal tuhandest); harv (esineb 1 kuni 10 kasutajal kümnest tuhandest).

Teatage otsekohe oma arstile, kui teil ilmnevad järgmised nähud, kuna nende puhul võib olla näidustatud erakorraline ravi:

- **Insuldile on iseloomulikud järgmised nähud:**

- käe, jala või näo äkiline tuimus või nõrkus, eriti kui see avaldub ainult ühel kehapoolel;
- äkiline segiolek, kõnehäire või teistest arusaamise raskus;
- äkiline käimis-, tasakaalu- või koordinatsioonihäire;
- äkiline peapööritustunne või äkiline tugev peavalu ilma teadaoleva põhjuseta.

Need nähud on iseloomulikud insuldile, millega kaasneb ajuverevalandus. Selliseid nähte esineb aeg-ajalt.

- **Veritsusnähud** – teatud koguses veritsus on väga sage (vähem kui 1 patsiendil 10st). Tugev veritsus esineb vaid aeg-ajalt (vähem kui 1 patsiendil 100st), kuid võib olla eluohtlik. Igasugune veritsus võib suureneda, nt:

- ninaverejooks (sage);
- veri uriinis (aeg-ajalt);
- must väljaheide või väljaheites võib olla verd (sage);
- veri silmas (aeg-ajalt);
- verikõha või verine röga (aeg-ajalt);
- verejooks tupest, mis on tavapärasest tugevam ja sagedasem, kui normaalne menstruaalverejooks (aeg-ajalt);
- operatsioonijärgne verejooks või tavapärasest tugevam verejooks haavadest (sage);
- maohaavandi verejooks (aeg-ajalt);
- veritsevad igemed (aeg-ajalt);
- veri kõrvas (harv);
- sisemine verejooks (harv);
- verejooks liigestesse, mis põhjustab valulikku turset (harv).

Pidage nõu oma arstiga, kui märkate ükskõik millist järgmistest nähtudest:

- **Õhupuudustunne** – sage. Selle põhjuseks võib olla südamehaigus või mõni muu põhjus, aga see võib olla ka Possia kõrvaltoimest tingitud. Kui hingeldus süveneb või on pikaajaline, siis rääkige sellest arstile. Arst otsustab, kas te vajate ravi või edasisi uuringuid.

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Sage (esineb 1 kuni 10 kasutajal sajast)

- verevalumite teke.

Aeg-ajalt (esineb 1 kuni 10 kasutajal tuhandest)

- allergiline reaktsioon – lööve, sügelus, näopiirkonna/huulte/keele turse võib olla allergilise reaktsiooni tunnuseks (vt lõik 2: Mida on vaja teada enne Possia kasutamist);
- peavalu;
- peapööritustunne või tunne, et ruum pöörleb;
- kõhuvalu;
- kõhulahtisus või seedehäired;
- iiveldus või oksendamine;

- lööve;
- sügelus;
- maopõletik (gastriiit).

Harv (esineb 1 kuni 10 kasutajal kümnest tuhandest)

- kõhukinnisus;
- torkiv tunne nahal;
- segasus.

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

5. Kuidas Possiat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja pakendil pärast lühendit "Kõlblik kuni:". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Possia sisaldab

- Toimeaine on tikagrelor. Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 90 mg tikagreloori.
- Muud koostisained on:
Tableti sisu: mannitool (E421), kaltsiumvesinikfosfaat, naatriimglükolaattärklis, hüdroksüpropüültselluloos (E463), magneesiumstearaat (E470b).
Tableti kate: hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), talk, poletüleenglükool 400 ja kollane raud(III)oksiid (E172).

Kuidas Possia välja näeb ja pakendi sisu

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett): Tabletid on ümmargused kaksikkumerad kollased, õhukese polümeerikattega, mille ühel küljel on märgistus '90' tähe 'T' kohal.

Possia on saadaval:

- standardne blisterpakend (päikese/kuu sümbolitega), pappkarbis 60 või 180 tabletti.
- kalenderblisterpakend (päikese/kuu sümbolitega), pappkarbis 14, 56 ja 168 tabletti.
- perforeeritud blisterpakend, pappkarbis 100×1 tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja Tootja

Müügiloa hoidja:

AstraZeneca AB
 S-151 85
 Södertälje
 Rootsi

Tootja:

AstraZeneca AB
 Gärtunavägen
 SE-151 85
 Södertälje

Rootsi

Tootja:

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

Magyarország

AstraZeneca kft
Tel: +36 23 517 300

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

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

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 Λτδ
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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Üksikasjaline teave selle toote kohta on olemas Euroopa ravimiameti (EMA) kodulehel:
<http://www.emea.europa.eu/>

Ravimil on müügiluba lõppenud