

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Possia 90 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

90 mg ticagrelor filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Kerek, bikonvex, sárga tabletták, egyik oldalán „T”, felette „90” jelzéssel, a másik oldala sima.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Possia acetilszalicilsavval (ASA) együtt adva akut coronaria szindrómák (instabil angina, ST-elevációval nem járó myocardialis infarctus [NSTEMI] vagy ST-elevációval járó myocardialis infarctus [STEMI]) felnőtt betegeknél az atherothromboticus események megelőzésére javallott, beleértve a gyógyszeresen kezelt betegeket, illetve a percutan coronaria intervencióval (percutaneous coronary intervention – PCI) vagy coronaria by-pass graft műtéttel (coronary artery by-pass grafting – CABG) kezelt betegeket is.

További információkért kérjük, olvassa el az 5.1 pontot.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Possia-kezelést egyetlen, 180 mg-os telítő dózissal kell kezdeni (két 90 mg-os tablettát), és naponta kétszer 90 mg-mal kell folytatni.

A Possia-t szedő betegeknek minden nap acetilszalicilsavat is szedniük kell, kivéve, ha az kifejezetten ellenjavallt. Egy kezdő acetilszalicilsav dózis után a Possia-t 75-150 mg-os fenntartó acetilszalicilsav dózis mellett kell szedni (lásd 5.1 pont).

A kezelés legfeljebb 12 hónapig javasolt, kivéve, ha a Possia abbahagyása klinikailag javallt (lásd 5.1 pont). A 12 hónapnál hosszabb tapasztalat korlátozott.

Akut coronaria szindrómák betegeknél bármilyen thrombocytá-gátló kezelés, köztük a Possia idő előtti leállítása az alapbetegség következtében a cardiovascularis eredetű halálozás vagy a myocardialis infarctus fokozott kockázatát eredményezheti. Ezért a kezelés idő előtti leállítását kerülni kell.

A kezelés elmulasztását szintén kerülni kell. Annak a betegnek, aki elfelejt bevenni egy adag Possia-t, csak egyetlen, 90 mg-os tablettát kell bevennie (a következő adagját), a tervezett időben.

A klopido-gréllal kezelt betegeket szükség esetén közvetlenül át lehet állítani Possia-ra (lásd 5.1 pont). A prazugréllről Possia-ra történő átállítást nem vizsgálták.

Speciális populációk

Idős betegek

Idős korban nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Beszűkült veseműködésű betegek

Beszűkült veseműködésű betegeknél nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont). A haemodialysált betegek kezelésére vonatkozóan nem áll rendelkezésre információ, ezért a Possia ezeknek a betegeknél nem javasolt.

Beszűkült májműködésű betegek

Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a dózis módosítása. A Possia-t közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták. Ezért alkalmazása a közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekgyógyászati betegek

A Possia biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében, a felnőtteknél engedélyezett indikációban nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra. A Possia adható étellel vagy attól függetlenül is.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység (lásd 4.8 pont).
- Aktív, patológiás vérzés.
- Az anamnesisben szereplő intracraniális vérzés (lásd 4.8 pont).
- Közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodás (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont).
- A ticagrelor erős CYP3A4-inhibitorokkal (pl. ketokonazollal, klaritromicinnel, nefazodonnal, ritonavirrel és atazanavirrel) történő együttes adása ellenjavallt, mivel az együttes alkalmazás a ticagrelor-expozíció jelentős emelkedéséhez vezethet (lásd 4.4 és 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vérzési kockázat

A döntő fontosságú, fázis III vizsgálatban (PLATO [PLATelet Inhibition and Patient Outcomes – a thrombocyt-gátlást és a betegség kimenetelét értékelő vizsgálat], 18 624 beteg) a legfontosabb kizárási kritériumok közé tartozott a vérzés fokozott kockázata, a klinikailag jelentős thrombocytopenia vagy anaemia, a korábbi intracranialis vérzés, gastrointestinalis vérzés az előző 6 hónapban vagy jelentős műtét az elmúlt 30 napon belül. A Possia-val és acetilszalicisavval kezelt, akut coronaria szindrómás betegeknél a nem CABG-val összefüggő jelentős vérzés és még gyakrabban az orvosi kezelést igénylő, azaz a PLATO jelentős + kisebb, de nem halálos vagy életveszélyes vérzések fokozott kockázatát mutatták ki (lásd 4.8 pont).

Ezért a Possia olyan betegeknél történő alkalmazását, akiknél fokozott a vérzés kockázata, mérlegelni kell az atherothromboticus események prevenciója okozta kedvező hatással szemben. Ha a klinikai javallat fennáll, akkor a Possia-t az alábbi betegcsoportoknál óvatosan kell alkalmazni:

- Vérzésre hajlamos betegeknél (pl. friss trauma, friss műtét, véralvadási zavar, aktív vagy nem régi gastrointestinalis vérzés). A Possia alkalmazása ellenjavallt olyan betegeknél, akiknek aktív, patológiás vérzésük van, akiknek az anamnesisében intracraniális vérzés szerepel, valamint az olyan betegeknél, akiknek közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásuk van (lásd 4.3 pont).
- Olyan betegeknél, akik egyidejűleg olyan gyógyszereket kapnak, amelyek növelhetik a vérzés kockázatát (pl. nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek [NSAID-ok], orális antikoagulánsok és/vagy fibrinolitikumok) a Possia adásához képest 24 órán belül.

A Possia esetén nincs adat a thrombocyt-transzfúzió kedvező hatására vonatkozóan. A keringő Possia gátolhatja a transzfundált thrombocytákat. Mivel a Possia és a dezmpresszin együttes adása nem

csökkentette a standardizált vérzési időt, ezért nem valószínű, hogy a dezmpresszin hatékony a vérzéses események kezelésére (lásd 4.5 pont).

Az antifibrinolyticus kezelés (aminokapronsav vagy tranexámsav) és/vagy a rekombináns VIIa faktor fokozhatja a haemostasist. A vérzés okának megtalálása és a vérzés megszüntetése után a Possia adása folytatható.

Műtét

A betegeknek azt kell tanácsolni, hogy minden tervezett műtét és bármilyen új gyógyszer szedése előtt tájékoztassák orvosukat és fogorvosukat arról, hogy Possia-t szednek.

A PLATO-vizsgálatban résztvevő, coronaria by-pass graft műtéten (CABG) áteső betegeknél a Possia esetén több vérzés fordult elő, mint a klopidoгрél mellett, ha azokat a műtét előtt 1 nappal állították le, de hasonló volt a jelentős vérzések aránya, mint a klopidoгрél esetén, amikor a kezelést 2 vagy több nappal a műtét előtt állították le (lásd 4.8 pont). Ha egy beteg elektív műtéten esik át, és a thrombocyta-gátló hatás nem kívánatos, akkor a Possia adását a műtét előtt 7 nappal abba kell hagyni (lásd 5.1 pont).

Betegek, akiknél fennáll a bradycardiás események kockázata

Egy korábbi klinikai vizsgálatban észlelt, javarészt tünetmentes ventricularis pauzák miatt azokat a betegeket, akiknél fokozott volt a bradycardiás események kockázata (például az olyan, pacemaker nélküli betegeket, akiknek sick sinus szindrómájuk, másod- vagy harmadfokú AV-blokkjuk vagy bradycardiával összefüggő ájulásuk volt), a Possia biztonságosságát és hatásosságát értékelő fő PLATO-vizsgálatból kizárták. Így a korlátozott klinikai tapasztalat miatt ezeknél a betegeknél a Possia-t óvatosan kell alkalmazni (lásd 5.1 pont).

Továbbá elővigyázatosság szükséges, ha a Possia-t olyan gyógyszerekkel adják egyidejűleg, amelyekről ismert, hogy bradycardiát idéznek elő. Ugyanakkor a PLATO-vizsgálatban egy vagy több, olyan gyógyszerrel (pl. a betegek 96%-ánál béta-blokkolóval, 33%-ánál kalciumcsatorna-blokkoló diltiazemmel és verapamillal és 4%-ánál digoxinnal) történt egyidejű adását követően, amelyekről ismert, hogy bradycardiát idéznek elő, nem észleltek klinikailag jelentős mellékhatásokra utaló bizonyítékot (lásd 4.5 pont).

A PLATO-vizsgálat Holter alvizsgálata alatt az akut coronaria szindróma akut fázisa alatt több betegnek volt a ticagrelor mellett 3 másodpercnél hosszabb ventricularis pauzája, mint a klopidoгрél mellett. A Holterrel kimutatott ventricularis pauzák ticagrelor melletti növekedése az akut coronaria szindróma akut fázisa alatt magasabb volt a krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeknél, mint a teljes vizsgálati populációban, de nem volt magasabb 1 hónapos ticagrelor-kezelés után vagy a klopidoгрélhez képest. Ennek az eltérésnek, ebben a betegpopulációban nem volt kedvezőtlen klinikai következménye (beleértve a syncopét vagy a pacemaker behelyezést) (lásd 5.1 pont).

Dyspnoe

Dyspnoéről a Possia-val kezelt betegek 13,8%-ánál és a klopidoгрéllal kezelt betegek 7,8%-ánál számoltak be. A vizsgálatot végzők a betegek 2,2%-ánál gondolták úgy, hogy a dyspnoe oki összefüggésben van a Possia-val. Intenzitása rendszerint enyhe vagy közepes, és gyakran anélkül megszűnik, hogy a kezelés abbahagyására lenne szükség. Az asztmás/COPD-s betegeknél a Possia mellett magasabb lehet a dyspnoe kialakulásának abszolút kockázata (lásd 4.8 pont). A ticagrelort az olyan betegeknél, akiknek az anamnesisében asthma és/vagy COPD szerepel, óvatosan kell alkalmazni. A mechanizmus nem tisztázott. Ha egy beteg újonnan kialakult, tartós vagy súlyosbodó dyspnoéről számol be, akkor azt alaposan ki kell vizsgálni, és ha a beteg nem tolerálja, akkor a Possia-kezelést le kell állítani.

Kreatininszint emelkedés

A kreatininszint a Possia-kezelés ideje alatt emelkedhet (lásd 4.8 pont). A mechanizmus még nem tisztázott. A veseműködést egy hónap után, majd azt követően a rutin orvosi gyakorlatnak megfelelően ellenőrizni kell, és különös figyelmet kell fordítani a ≥ 75 éves betegekre, a közepes mértékben vagy

súlyosan beszűkült veseműködésű betegekre, valamint azokra, akik egyidejűleg angiotenzin-receptor blokkoló (ARB) kezelést kapnak.

Húgysavszint emelkedés

A PLATO-vizsgálatban a ticagrelorot kapó betegeknél magasabb volt a hyperuricaemia kockázata, mint a klopidogréllel kapó betegeknél (lásd 4.8 pont). Elővigyázatosság szükséges, ha a ticagrelorot olyan betegeknél adják, akiknek az anamnézisében hyperuricaemia vagy köszvényes arthritis szerepel. Elővigyázatosságból a ticagrelor alkalmazása a húgysav-nephropathiában szenvedő betegeknél nem javasolt.

Egyéb

A PLATO-vizsgálatban az acetilszalicilsav fenntartó dózisa és a ticagrelor klopidogréllel viszonyított relatív hatásossága között megfigyelt összefüggés alapján a Possia és az acetilszalicilsav magas fenntartó dózisának (> 300 mg) egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 5.1 pont).

A Possia erős CYP3A4-inhibitorokkal (pl. ketokonazol, klaritromicin, nefazodon, ritonavir és atazanavir) történő együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.5 pont). Az együttes alkalmazás a Possia-expozíció (lásd 4.5 pont) jelentős növekedéséhez vezethet.

A ticagrelor erős CYP3A4-induktorokkal (pl. rifampicin, dexametazon, fenitoin, karbamazepin és fenobarbitál) történő együttes alkalmazása nem javallt, mivel együttes adásuk a ticagrelor expozíciójának és hatásosságának csökkenéséhez vezethet (lásd 4.5 pont).

A Possia és a szűk terápiás indexű CYP3A4-szubsztrátok (azaz a ciszaprid és az ergot alkaloidok) együttes alkalmazása nem javasolt, mivel a ticagrelor növelheti ezeknek a gyógyszereknek az expozícióját (lásd 4.5 pont). A Possia és a 40 mg-nál magasabb szimvasztatin vagy lovasztatin dózisok egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

A digoxin és a Possia együttes adásakor szoros klinikai és laboratóriumi monitorozás javasolt (lásd 4.5 pont).

A Possia és a ticagrelor-expozíciót esetleg emelő, potens P-glikoprotein (P-gp) inhibitorok (pl. verapamil, kinidin, ciklosporin) együttes alkalmazására vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat. Ha az együttadás elkerülhetetlen, akkor az együttes alkalmazást óvatosan kell végezni (lásd 4.5 pont).

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A ticagrelor elsősorban CYP3A4-szubsztrát, és a CYP3A4 enyhe inhibitora. A ticagrelor P-gp-szubsztrát és gyenge P-gp-inhibitor is, és növelheti a P-gp-szubsztrátok expozícióját.

Más gyógyszerek Possia-ra gyakorolt hatása

A CYP3A4 által metabolizált gyógyszerek CYP3A4-inhibitorok

- Erős CYP3A4-inhibitorok – A ketokonazol és a ticagrelor együttes alkalmazása a ticagrelor $C_{\max}$ -át 2,4-szeresére és az AUC-jét 7,3-szeresére növelte. Az aktív metabolit $C_{\max}$ -a 89%-kal, AUC-je pedig 56%-kal csökkent. A CYP3A4 más, erős inhibitorainak (klaritromicin, nefazodon, ritonavir és atazanavir) várhatóan hasonló a hatása, és a Possia-val történő egyidejű alkalmazásuk ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).
- Közepesen erős CYP3A4-inhibitorok – A diltiazem és a ticagrelor együttes alkalmazása a ticagrelor $C_{\max}$ -át 69%-kal, az AUC-jét pedig a 2,7-szeresére növelte. Az aktív metabolit $C_{\max}$ -a 38%-kal csökkent, AUC-je változatlan maradt. A ticagrelornak nem volt hatása a diltiazem plazmaszintre. A CYP3A4 más, közepesen erős inhibitorainak (pl. amprenavir, aprepitant, eritromicin és flukonazol) várhatóan hasonló a hatása, és azok is együtt adhatók a Possia-val.

CYP3A-induktorok

A rifampicin és a ticagrelor együttes alkalmazása a ticagrelor $C_{\max}$ -át 73%-kal, AUC-jét pedig 86%-kal csökkentette. Az aktív metabolit $C_{\max}$ -a változatlan maradt, AUC-je pedig 46%-kal csökkent. Más CYP3A-induktorok (pl. dexametazon, fenitoin, karbamazepin és fenobarbitál) is várhatóan hasonlóan csökkentik a Possia expozícióját. A ticagrelor és potens CYP3A-induktorok együttes alkalmazása csökkentheti a ticagrelor expozícióját és hatásosságát (lásd 4.4 pont).

Egyéb

Klinikai farmakológiai interakciós vizsgálatok azt mutatták, hogy a ticagrelor heparinnal, enoxaparinnal és acetilszalicilsavval vagy dezmozpresszinnel történő együttes adása a ticagrelor önmagában történő adásához képest nem volt semmilyen hatással a ticagrelor vagy az aktív metabolit farmakokinetikájára, sem az ADP-indukált thrombocytá-aggregációra. Ha az klinikailag indokolt, akkor a haemostasist megváltoztató gyógyszereket óvatosan kell a Possia-val kombinációban adni (lásd 4.4 pont).

A Possia és a ticagrelor-expozíciót esetleg emelő, potens P-gp-inhibitorok (pl. verapamil, kinidin, ciklosporin) együttes alkalmazására vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat. Ha az klinikailag indokolt, akkor együttes alkalmazásukat óvatosan kell végezni (lásd 4.4 pont).

A Possia más gyógyszerekre gyakorolt hatása

A CYP3A4 által metabolizált gyógyszerek

- *Szimvasztatin* – A ticagrelor és a szimvasztatin együttes alkalmazása a szimvasztatin $C_{\max}$ -át 81%-kal, az AUC-jét pedig 56%-kal növelte, a szimvasztatinsav $C_{\max}$ -át 64%-kal, az AUC-jét pedig 52%-kal növelte, néhány egyénnél az emelkedés 2-3-szoros volt. A ticagrelor és a napi 40 mg-ot meghaladó szimvasztatin dózisok együttes alkalmazása a szimvasztatin okozta mellékhatásokkal járhat, amit a lehetséges előnyökkel szemben mérlegelni kell. A szimvasztatinnak nem volt hatása a ticagrelor plazmaszintre. A Possia-nak hasonló hatása lehet a lovasztatinra. A Possia és a 40 mg-nál magasabb szimvasztatin vagy lovasztatin dózisok egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).
- *Atorvasztatin* – Az atorvasztatin és a ticagrelor együttes alkalmazása az atorvasztatinsav $C_{\max}$ -át 23%-kal, az AUC-jét pedig 36%-kal növelte. Az AUC és a $C_{\max}$ hasonló emelkedését észlelték minden atorvasztatinsav metabolit esetén. Ezeket az emelkedéseket nem tartják klinikailag jelentősnek.
- Más, a CYP3A4 által metabolizált sztatínokra gyakorolt hasonló hatás nem zárható ki. A PLATO-vizsgálatban ticagrelort kapó betegek különböző sztatínokat szedtek, és az ezeket a gyógyszereket szedő PLATO-kohorsz 93%-ánál nem észleltek a sztatín biztonságosságával összefüggő problémát.

A ticagrelor egy enyhe CYP3A4-inhibitor. A Possia és a szűk terápiás indexű CYP3A4-szubsztrátok (azaz a ciszaprid vagy az ergot alkaloidok) együttes alkalmazása nem javasolt, mivel a ticagrelor növelheti ezeknek a gyógyszereknek az expozícióját (lásd 4.4 pont).

A CYP2C9 által metabolizált gyógyszerek

A Possia és a tolbutamid együttes alkalmazása egyik gyógyszer plazmaszintjének változását sem idézte elő, ami arra utal, hogy a ticagrelor nem CYP2C9-inhibitor, és nem valószínű, hogy megváltoztatná olyan gyógyszerek CYP2C9 mediálta metabolizmusát, mint például a warfarin és a tolbutamid.

Orális fogamzásgátlók

A Possia és levonorgesztrel és etinil-ösztadiol együttes alkalmazása megközelítőleg 20%-kal növelte az etinil-ösztadiol-expozíciót, de nem változtatta meg a levonorgesztrel farmakokinetikáját. Nem várható az orális fogamzásgátlók hatásosságára gyakorolt, klinikailag jelentős hatás, ha a levonorgesztrelt és etinil-ösztadiolt egyidejűleg Possia-val adják.

P-glikoprotein (P-gp) szubsztrátok (beleértve a digoxint és ciklosporint is)

A Possia egyidejű alkalmazása a digoxin $C_{\max}$ -át 75%-kal, az AUC-jét pedig 28%-kal növelte. A ticagrelor együttes alkalmazásakor a digoxin átlagos mélysintje mintegy 30%-kal nőtt, úgy, hogy néhány egyénnél a maximális emelkedés 2-szeres volt. Digoxin jelenléte nem befolyásolta a ticagrelor és aktív metabolitja $C_{\max}$ -át és az AUC-jét. Ezért a szűk terápiás indexű, P-gp-függő gyógyszerek, mint például a digoxin vagy a ciklosporin és a Possia együttes adásakor megfelelő klinikai és/vagy laboratóriumi monitorozás javasolt (lásd 4.4 pont).

Egyéb, egyidejű kezelés

Gyógyszerek, amelyekről ismert, hogy bradycardiát idéznek elő

A legtöbbször tünetmentes ventricularis pauzákra és bradycardiára vonatkozó megfigyelések miatt elővigyázatosság szükséges, ha a Possia-t olyan gyógyszerekkel adják egyidejűleg, amelyekről ismert, hogy bradycardiát idéznek elő (lásd 4.4 pont). Ugyanakkor a PLATO-vizsgálatban egy vagy több, olyan gyógyszerrel (pl. a betegek 96%-ánál béta-blokkolóval, 33%-ánál kalciumcsatorna-blokkoló diltiazemmel és verapamillal és 4%-ánál digoxinnal) történt egyidejű adását követően, amelyekről ismert, hogy bradycardiát idéznek elő, nem észleltek klinikailag jelentős mellékhatásokra utaló bizonyítékot.

A PLATO-vizsgálatban a kísérőbetegségek támasztotta követelményeknek megfelelően a Possia-t gyakran adták együtt hosszú ideig acetilszalicilsavval, protonpumpa-inhibitorokkal, sztatinokkal, béta-blokkolókkal, angiotenzin konvertáló enzim inhibitorokkal és angiotenzin-receptor blokkolókkal, valamint még rövid ideig heparinnal, kis molekulatömegű heparinnal, intravénás GpIIb/IIIa inhibitorokkal (lásd 5.1 pont). Ezeknek a gyógyszereknek az esetén nem észleltek klinikailag jelentős, kedvezőtlen interakcióra utaló bizonyítékot.

A Possia és a heparin, enoxaparin vagy dezmozesszin együttes alkalmazásának nem volt hatása az aktivált parciális thromboplastin idő (aPTT), az aktivált alvadási idő (ACT) és a Xa faktor mérési eredményeire. Ugyanakkor a lehetséges farmakodinamias kölcsönhatások miatt a Possia és a haemostasist közismerten megváltoztató gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges (lásd 4.4 pont).

Az SSRI-ok (pl. paroxetin, szertralin és citalopram) mellett előforduló cutan vérzéses rendellenességekről szóló beszámolók miatt, az SSRI-ok Possia-val történő együttes alkalmazása esetén elővigyázatosság javasolt, mert ez növelheti a vérzés kockázatát.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőknek a Possia-kezelés ideje alatt a terhesség elkerülése érdekében megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

Terhesség

A ticagrelor terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Állatkísérletek során reprodukzív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A Possia alkalmazása nem javallt terhesség alatt.

Szoptatás

A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakodinamias / toxikológiai adatok a ticagrelor és a ticagrelor metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Possia alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A ticagrelor nincs hatással a hím, illetve a nőstény állatok termékenységére (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Possia-nak a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. A Possia várhatóan nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Possia biztonságosságát akut coronaria szindrómás betegeknél (instabil angina, NSTEMI és STEMI) a döntő fontosságú, nagy, fázis III PLATO-vizsgálatban értékelték ([PLATElet Inhibition and Patient Outcomes] study, 18 624 beteg), amely a Possia-val kezelt betegeket (180 mg-os Possia telítő dózis és egy napi kétszeri, 90 mg-os fenntartó dózis) klopidoegréllal kezelt betegekkel hasonlította össze (300-600 mg-os telítő dózis, amit napi egyszeri, 75 mg-os fenntartó dózis követett), és mindkettőt acetilszalicilsavval és más, standard kezelésekkel kombinálva adták.

A ticagrelorral kezelt betegeknél leggyakrabban jelentett mellékhatás a dyspnoe, a suffusio és az epistaxis volt, és ezek a reakciók nagyobb gyakorisággal jelentkeztek, mint a klopidoegréllal kezelt csoportban.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A Possia-val végzett vizsgálatok után az alábbi mellékhatásokat azonosították (1. táblázat).

A mellékhatásokat gyakoriság és szervrendszeri kategóriák szerint csoportosították. A gyakorisági kategóriákat az alábbi megegyezés szerint határozták meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat – Gyakoriság és szervrendszeri kategóriák szerint csoportosított mellékhatások		
Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Szervrendszeri csoportosítás		
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>		
		Hyperuricaemia ^a
<i>Pszichiátriai kórképek</i>		
		Zavartság
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>		
	Intracranialis vérzés ^b , Szédülés, Fejfájás	Paraesthesia
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>		
	Szemvérzés (intraocularis, conjunctivalis, retinalis)	
<i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</i>		
		Fülvérzés, Vertigo
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>		
Dyspnoe ^c , Epistaxis	Haemoptoe	
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>		
Gastrointestinalis vérzés ^d	Haematemesis, Vérző gastrointestinalis fekély ^e , Aranyeres vérzés, Gastritis, Szájüregi vérzés (beleértve a fogínyvérzést is), Hányás, Hasmenés, Hasi fájdalom, Hányinger, Dyspepsia	Retroperitonealis vérzés, Székrekedés

1. táblázat – Gyakoriság és szervrendszeri kategóriák szerint csoportosított mellékhatások		
Gyakori	Nem gyakori	Ritka
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>		
Subcutan vagy cutan vérzés ^f , Véraláfutás ^g	Bőrkiütés, Pruritus	
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>		
		Haemarthros [#]
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>		
	Húgyúti vérzés ^h	
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</i>		
	Hüvelyi vérzés (beleértve a metrorrhagiát is)	
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>		
		A vér emelkedett kreatininszintje
<i>Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények</i>		
Vérzés a beavatkozás helyén ⁱ	Beavatkozást követő vérzés, Vérzés	Seb vérzés, Traumás vérzés
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>		
	Túlérzékenység, beleértve az angiooedemát is	

A táblázatban több, egymással összefüggő mellékhatásra vonatkozó kifejezés került egy csoportba, melyek az alább ismertetett orvosi szakkifejezéseket tartalmazzák:

- a Hyperuricaemia, a vér emelkedett húgysavszintje,
- b Cerebrális vérzés, intracranialis vérzés, haemorrhagiás stroke,
- c Dyspnoe, terheléses dyspnoe, nyugalmi dyspnoe, nocturnalis dyspnoe,
- d Gastrointestinalis vérzés, rectalis vérzés, intestinalis vérzés, melaena, occult vérzés,
- e Gastrointestinalis fekélyvérzés, vérző gyomorfekély, vérző nyombélfekély, vérző pepticus fekély,
- f Subcutan haematoma, bőrvérzés, subcutan vérzés, petechiák,
- g Suffusio, haematoma, ecchymosis, fokozott hajlam a véraláfutások kialakulására, traumás haematoma,
- h Haematuria, vér a vizeletben, húgyúti vérzés,
- i Ér megszúrása helyén jelentkező vérzés, ér megszúrása helyén jelentkező haematoma, injekció beadása helyén jelentkező vérzés, szúrás helyén jelentkező vérzés, katéter helyén jelentkező vérzés
- # A PLATO-vizsgálat ticagrelor-karján nem számoltak be gyógyszer okozta mellékhatásként jelentkező haemarthrosról (n = 9235), a gyakoriságot a pontbecslés 95%-os konfidencia intervalluma felső határa segítségével számították ki (a 3/X alapján, ahol az X a teljes minta méretét jelenti, pl. 9235). A számítás szerint ez 3/9235, ami „ritka” gyakorisági kategóriának felel meg.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Vérzés

A PLATO-vizsgálatban előforduló vérzési arányok összefoglaló eredményét a 2. táblázat mutatja.

2. táblázat – A kezelés okozta vérzések arányának Kaplan-Meier féle becslése

	Possia (%/év) N = 9235	Klopidogréll (%/év) N = 9186	P
PLATO összes jelentős vérzés	11,6	11,2	0,4336
PLATO összes jelentős, halálos/életveszélyes vérzés	5,8	5,8	0,6988
Nem CABG, PLATO jelentős vérzés	4,5	3,8	0,0264
Nem beavatkozásból eredő, PLATO jelentős vérzés	3,1	2,3	0,0058
PLATO összes jelentős + kisebb vérzés	16,1	14,6	0,0084
Nem beavatkozásból eredő, PLATO jelentős + kisebb vérzés	5,9	4,3	<0,0001
TIMI definíció szerinti jelentős vérzés	7,9	7,7	0,5669
TIMI definíció szerinti jelentős + kisebb vérzés	11,4	10,9	0,3272

A vérzési kategóriák meghatározásai:

Jelentős halálos/életveszélyes vérzés: klinikailag nyilvánvaló, a haemoglobinszint >50 g/l-es csökkenésével járó vagy ≥4 egység vörösvértest transzfúziót igénylő vagy halálos kimenetelű; vagy intracranialis; vagy szívtamponáddal járó intrapericardialis; vagy pressor-kezelést vagy műtétet igénylő hypovolaemiás sokkal vagy súlyos hypotoniával járó vérzés.

Egyéb jelentős vérzés: klinikailag nyilvánvaló, a haemoglobinszint 30-50 g/l-es csökkenésével járó vagy 2 – 3 egység vörösvértest transzfúziót igénylő vagy a beteg állapotát jelentősen rontó vérzés.

Kisebbs vérzés: a vérzés megállításához vagy kezeléséhez orvosi beavatkozás szükséges.

TIMI definíció szerinti jelentős vérzés: klinikailag nyilvánvaló, a haemoglobinszint >50 g/l-es csökkenésével járó vagy intracranialis vérzés.

TIMI definíció szerinti kisebb vérzés: klinikailag nyilvánvaló, a haemoglobinszint 30-50 g/l-es csökkenésével járó vérzés.

A Possia és a klopidogréll között nem volt különbség a PLATO jelentős halálos/életveszélyes vérzések, a PLATO összes jelentős vérzések, a TIMI definíció szerinti jelentős vérzések vagy a TIMI definíció szerinti kisebb vérzések arányában (2. táblázat). Ugyanakkor több PLATO kombinált jelentős + kisebb vérzés alakult ki a ticagrelor, mint a klopidogréll esetén. A PLATO-vizsgálatban résztvevő néhány betegnek halálos kimenetelű vérzése volt: 20 (0,2%) a ticagrelor és 23 (0,3%) a klopidogréll esetén (lásd 4.4 pont).

Az életkor, a nem, a testtömeg, a rassz, a földrajzi régió, a kísérőbetegségek, az egyidejű kezelés és a kórelőzmény, beleértve a korábbi stroke-ot vagy transitoricus ischaemiás attack-ot is, egyike sem volt sem az összes, sem a beavatkozással nem összefüggő, PLATO jelentős vérzés prediktív tényezője. Ennélfogva a vérzés bármely altípusa által veszélyeztetett, konkrét csoportot nem azonosítottak.

CABG-tal összefüggő vérzés: A PLATO-vizsgálatban a coronaria by-pass graft (CABG) műtéten átesett 1584 beteg (a kohorsz 12%-a) 42%-ának volt PLATO jelentős halálos/életveszélyes vérzése, és nem volt különbség a terápiás csoportok között. Halálos kimenetelű CABG-vérzés mindkét terápiás csoportban 6 betegnél alakult ki (lásd 4.4 pont).

Nem CABG-tal összefüggő vérzés és nem beavatkozásból eredő vérzés: Nem volt különbség a Possia és a klopidogréll között a nem CABG-tal összefüggő PLATO definíció szerinti jelentős halálos/életveszélyes vérzésekben, de a PLATO definíció szerinti összes jelentős, a TIMI definíció szerinti jelentős és a TIMI definíció szerinti jelentős + kisebb vérzés gyakoribb volt a ticagrelor mellett. Hasonlóképpen, amikor minden, beavatkozással összefüggő vérzés eltávolításra került, akkor több volt a vérzés a Possia, mint a klopidogréll mellett (2. táblázat). A kezelésnek beavatkozással nem összefüggő vérzés miatti felfüggesztése gyakoribb volt a ticagrelor (2,9%), mint a klopidogréll esetén (1,2%; p<0,001).

Intracranialis vérzés: Több intracranialis, beavatkozással nem összefüggő vérzés volt a ticagrelorral (n = 27 vérzés 26 betegnél, 0,3%) mint a klopidogréllrel (n = 14 vérzés, 0,2%), melyek közül

11 ticagrelorral és 1 klopidoгрéllal összefüggő vérzés halálos kimenetelű volt. Az összes, halálos kimenetelű vérzésben nem volt különbség.

Dyspnoe

A Possia-val kezelt betegek dyspnoéről, fulladásérzésről számoltak be. Dyspnoéről, mint nemkívánatos eseményről (dyspnoe, nyugalmi dyspnoe, terheléses dyspnoe, paroxysmalis nocturnalis dyspnoe és nocturnalis dyspnoe) összesítve a ticagrelorral kezelt betegek 13,8%-ánál és a klopidoгрéllal kezelt betegek 7,8%-ánál számoltak be. A PLATO-vizsgálatban a vizsgálatot végzők a ticagrelort szedő betegek 2,2%-ánál, a klopidoгрélt szedő betegek 0,6%-ánál gondolták úgy, hogy a dyspnoe oki összefüggésben van a kezeléssel és csak néhány volt súlyos (0,14% ticagrelor; 0,02% klopidoгрél) (lásd 4.4 pont). A legtöbb jelentett dyspnoés tünet intenzitása enyhe vagy közepesen súlyos volt, és a legtöbbről, mint a kezelés megkezdése után röviddel jelentkező egyetlen epizódról számoltak be.

A klopidoгрélhez viszonyítva, a ticagrelorral kezelt asthmás/COPD-s betegeknél magasabb lehet a nem súlyos dyspnoe (3,29% a ticagrelor, illetve 0,53% a klopidoгрél esetén) és a súlyos dyspnoe (0,38% a ticagrelor, illetve 0,00% a klopidoгрél esetén) kialakulásának a kockázata. Világosan kifejezve, ez a kockázat magasabb volt, mint a teljes PLATO populációban. A ticagrelort az olyan betegeknél, akiknek az anamnesisében asthma és/vagy COPD szerepel, óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Az esetek 30%-a 7 napon belül elmúlt. A PLATO-vizsgálatban olyan betegek is részt vettek, akiknek a vizsgálat megkezdésekor pangásos szívelégtelenségük, krónikus obstruktív tüdőbetegségük vagy asthmájuk volt. Ezek a betegek, valamint az idősök nagyobb valószínűséggel számoltak be dyspnoéről. A Possia esetén a betegek 0,9%-a hagyta abba a vizsgált gyógyszer szedését dyspnoe miatt, szemben a klopidoгрélt szedő betegek 0,1%-ával. A dyspnoe Possia melletti magasabb előfordulási gyakorisága nem járt új vagy súlyosbodó szív- vagy tüdőbetegséggel (lásd 4.4 pont). A Possia nincs hatással a légzésfunkciós vizsgálatokra.

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Kreatininszint emelkedés: a PLATO-vizsgálatban a szérumban a kreatininkoncentráció jelentősen, > 30%-kal emelkedett a ticagrelort kapó betegek 25,5%-ánál, a klopidoгрélt kapó betegek 21,3%-ához képest, és > 50%-kal emelkedett a ticagrelort kapó betegek 8,3%-ánál, a klopidoгрélt kapó betegek 6,7%-ával szemben. A kreatininszint > 50%-os emelkedése jellemzőbb volt a 75 évnél idősebb betegeknél (13,6% a ticagrelor, illetve 8,8% a klopidoгрél esetén), a vizsgálat megkezdésekor súlyosan beszűkült veseműködésű betegeknél (17,8% a ticagrelor, illetve 12,5% a klopidoгрél esetén) és az egyidejűleg angiotenzin-receptor blokkoló (ARB) kezelést kapó betegeknél (11,2% a ticagrelor, illetve 7,1% a klopidoгрél esetén). Ezeken az alcsoportokon belül a vesével összefüggő súlyos nemkívánatos események és a vizsgált gyógyszer szedésének abbahagyásához vezető nemkívánatos események a két terápiás csoport esetén hasonlóak voltak. Az összes, jelentett renális nemkívánatos esemény 4,9% volt a ticagrelor, illetve 3,8% volt a klopidoгрél esetén, ugyanakkor a vizsgálatot végzők a betegek által jelentett eseményeket hasonló arányban tekintették a kezeléssel oki összefüggésben lévőnek: 54 (0,6%) a ticagrelor és 43 (0,5%) a klopidoгрél esetén.

Húgysavszint emelkedés: A PLATO-vizsgálatban a szérumban a húgysav-koncentráció a ticagrelort kapó betegek 22%-ánál emelkedett a normálérték felső határa fölé, szemben a klopidoгрélt kapó betegek 13%-ával. A szérumban a húgysav átlagos koncentráció a ticagrelort kapóknál mintegy 15%-kal, míg a klopidoгрélt kapóknál mintegy 7,5%-kal emelkedett, és a kezelés leállítását követően a ticagrelort kapóknál mintegy 7%-kal csökkent, de a klopidoгрélt kapóknál nem észleltek csökkenést. Hyperuricaemiáról, mint nemkívánatos eseményről a ticagrelort kapók 0,5%-ánál és a klopidoгрélt kapók 0,2%-ánál számoltak be. Ezek közül a nemkívánatos események közül a ticagrelor esetén 0,05%-ot, illetve a klopidoгрél esetén 0,02%-ot tekintettek a vizsgálatot végzők a kezeléssel oki összefüggésben lévőnek. Kóros arthritiszről, mint nemkívánatos eseményről a ticagrelort kapók 0,2%-ánál és a klopidoгрélt kapók 0,1%-ánál számoltak be. Ezek közül a nemkívánatos események közül a vizsgálatot végzők egyetlen egyet sem tekintettek a kezeléssel oki összefüggésben lévőnek.

4.9 Túladagolás

A ticagrelor egyszeri, legfeljebb 900 mg-os dóziséig jól tolerálható. Egy egyszeri, emelkedő dózisokkal végzett vizsgálatban a gastrointestinalis toxicitás volt a dózis-korlátozó tényező. A túladagolást esetleg kísérő egyéb, klinikailag jelentős mellékhatások közé tartozik a dyspnoe és a ventricularis pauza (lásd 4.8 pont).

Túladagolás esetén ezeknek a potenciális mellékhatásoknak a figyelése szükséges, és mérlegelendő az EKG monitorozása.

Jelenleg nem ismert a Possia hatását visszafordító antidotum, és a Possia valószínűleg nem dialyzálható (lásd 4.4 pont). A túladagolás kezelésének a helyi standard orvosi gyakorlatot kell követnie. A Possia túladagolás várható hatása a thrombocyta-gátlásból eredő, elhúzódó vérzési kockázat. Vérzés kialakulása esetén megfelelő szupportív intézkedéseket kell tenni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Thrombocyta-aggregáció gátlók kivéve heparin, ATC kód: B01AC24

Hatásmechanizmus

A Possia ticagrelort tartalmaz, ami a ciklopentil-triazol-pirimidinek (CPTP) kémiai osztályának tagja, és egy szelektív adenozin-difoszfát (ADP)-receptor antagonist, ami a P2Y₁₂ ADP-receptoron hatva meg tudja akadályozni az ADP-mediálta thrombocyta-aktivációt és -aggregációt. A ticagrelor *per os* aktív, és reverzibilis kölcsönhatásba lép a thrombocyta P2Y₁₂ ADP-receptorral. A ticagrelor nem az ADP kötőhelyével, hanem a thrombocyta P2Y₁₂ ADP-receptorral lép kölcsönhatásba, és megakadályozza a szignál-transzdukciót.

Farmakodinámiás hatások

A hatás kialakulása

Az acetilszalicilsavat kapó, stabil koszorúér-betegségben szenvedő betegeknél a ticagrelor farmakológiai hatása gyorsan kialakul, amit a 180 mg-os telítő ticagrelor dózis után 0,5 órával a mintegy 41%-os átlagos thrombocyta-aggregáció gátlás (inhibition of platelet aggregation – IPA), és az adag beadása után 2-4 órával kialakuló, 89%-os maximális IPA-hatás igazolt, ami 2-8 órán át fennmaradt. A betegek 90%-ánál az adag bevétele után 2 órával az IPA legnagyobb mértéke > 70% volt.

A hatás megszűnése

Tervezett coronaria by-pass graft műtét esetén a ticagrelorral járó vérzés kockázata a klopidoгрéléhez viszonyítva magasabb, ha azt a beavatkozás előtt kevesebb mint 96 órával függesztik fel.

Átállítási adatok

A klopidoгрérről ticagrelorra történő átállás az IPA 26,4%-os abszolút emelkedését, míg a ticagrelorról klopidoгрélre történő átállás az IPA 24,5%-os abszolút csökkenését eredményezi. A betegek a thrombocyta-gátló hatás megszűnése nélkül átállíthatók klopidoгрérről ticagrelorra (lásd 4.2 pont).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A PLATO-vizsgálatban 18 624 olyan beteg vett részt, aki instabil angina, ST-elevációval nem járó myocardialis infarctus [NSTEMI] vagy ST-elevációval járó myocardialis infarctus [STEMI] tüneteinek kialakulását követő 24 órán belül jelentkezett orvosnál, és elsőként gyógyszeres kezelést kapott, vagy percutan coronaria intervención (PCI) vagy coronaria by-pass graft műtéten (CABG) esett át (lásd 4.1 pont).

Naponkénti acetilszalicilsav háttérkezelés mellett a naponta kétszer 90 mg ticagrelor a cardiovascularis eredetű halálozás, myocardialis infarctus (MI) vagy stroke kompozit-végpont megelőzésében jobbnak bizonyult, mint a napi 75 mg klopidoegrél, és a különbség a cardiovascularis eredetű halálozásból és a myocardialis infarctusból adódott. A betegek egy 300 mg-os klopidoegrél (600 mg is lehetséges volt, ha PCI-jük volt) vagy 180 mg-os ticagrelor telítő dózist kaptak.

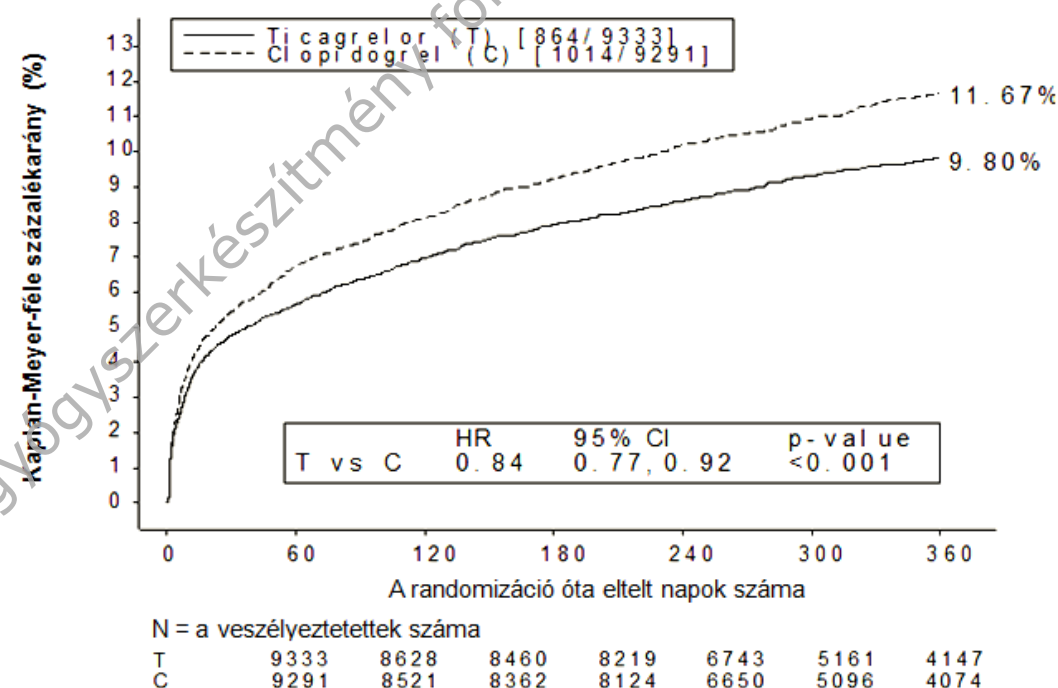
Az eredmény korán jelentkezett (a 30. napon az abszolút kockázatsökkenés [ARR] 0,6% és a relatív kockázatsökkenés [RRR] 12%), és a terápiás hatás a teljes 12 hónapos időszak alatt változatlanul fennmaradt, ami egy év alatt 1,9%-os ARR-t és 16%-os RRR-t eredményezett. Ez arra utal, hogy a betegek akár 12 hónapig tartó kezelésére is alkalmas (lásd 4.2 pont). Ha 54 akut coronaria szindrómás beteget klopidoegrél helyett ticagrelorral kezelnek, az 1 atherothromboticus eseményt fog megelőzni: 91 beteg kezelése 1 cardiovascularis eredetű halálozást fog megelőzni (lásd 1. ábra és 3. táblázat)

A ticagrelor klopidoegrélénél kedvezőbb terápiás hatása sok alcsoportban konzisztensnek tűnik, beleértve a testtömeget, nemet, az anamnesisben szereplő diabetes mellitust, transitoricus ischaemiás attack-ot vagy a nem vérzéses eredetű stroke-ot vagy a revascularisatiót, az egyidejű kezeléseket, beleértve a heparinokat, GpIIb/IIIa inhibitorokat és a protonpumpa inhibitorokat (lásd 4.5 pont), a jellemző esemény végső diagnózisát (STEMI, NSTEMI vagy instabil angina), valamint a randomizáció időpontjában tervezett terápiás módszert (invazív vagy gyógyszeres).

A földrajzi régióval összefüggésben egy gyengén szignifikáns terápiás interakciót észleltek, melynek következtében az elsődleges végpont relatív házardja (HR) a teljes vizsgált populáció mintegy 10%-át képviselő Észak-Amerikában a klopidoegrélnél, míg a világ többi részén a ticagrelor esetén volt kedvezőbb (interakciós p-érték = 0,045).

Előzetes elemzések egy, az acetilszalicilsav dózissal való lehetséges összefüggésre utalnak, mivel az acetilszalicilsav növekvő dózisa esetén a ticagrelor hatásosságának csökkenését figyelték meg. A Possia mellett adott naponkénti fenntartó acetilszalicilsav dózissal 75-150 mg-nak kell lennie (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Az 1. ábra a kompozit végpontba tartozó bármelyik esemény első megjelenésének becsült kockázatát mutatja.



1. ábra – A cardiovascularis eredetű halálozás, MI és stroke első megjelenésének időpontja (PLATO)

A Possia a klopidoгрélhez képest az instabil angina /NSTEMI és STEMI populációban egyaránt csökkentette az elsődleges kompozit-végpont kialakulását (3. táblázat).

3. táblázat - A PLATO-vizsgálat végponteseményei

	Possia (azoknak a betegeknek a %-aránya, akiknél az esemény bekövetkez ett) N = 9333	Klopidoгрél (azoknak a betegeknek a %-aránya, akiknél az esemény bekövetkez ett) N = 9291	ARR ^a (%/év)	RRR ^a (%) (95%-os CI)	P
Cardiovascularis halálozás, MI (kivéve a néma MI) vagy stroke	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Invazív szándék	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Gyógyszeres kezelés	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^d
Cardiovascularis halálozás	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
MI (kivéve a néma MI) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Stroke	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Összmortalitás, MI (kivéve a néma MI), vagy stroke	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
Cardiovascularis halálozás, összes MI, stroke, SRI, RI, TIA, vagy egyéb ATE ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Összmortalitás	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^d
Definitív stent thrombosis	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^d

^aARR = abszolút kockázatcsökkenés; RRR = relatív kockázatcsökkenés = (1-relatív házár) × 100%. A negatív RRR a relatív kockázat növekedését jelzi.

^bkivéve a néma myocardialis infarctust.

^cSRI = súlyos, visszatérő ischaemia; RI = visszatérő ischaemia; TIA = transitoricus ischaemiás attack; ATE = arteriás thromboticus esemény. Az összes MI tartalmazza a néma MI-t is, az esemény bekövetkezésének dátuma a diagnosztizálás dátumára cserélve.

^dnominális szignifikancia-érték; minden más, előre definiált hierarchikus módszerrel vizsgálva formálisan is statisztikailag szignifikáns.

Holter alvizsgálat

A PLATO-vizsgálat alatt a ventricularis pauzák és egyéb, arrhythmias epizódok kialakulásának vizsgálata érdekében a vizsgálatot végzők közel 3000 betegből álló alcsoporton Holter-monitorral végeztek vizsgálatot, és közülük mintegy 2000 betegnél az akut coronaria szindróma akut fázisa alatt és utána egy hónappal is elvégezték a vizsgálatot. A vizsgált elsődleges változó a ≥ 3 másodperces ventricularis pauzák megjelenése volt. A ticagrelorral kezelt betegeknél az akut fázisban több volt a ventricularis pauza (6,0%), mint a klopidoгрél mellett (3,5%), és több volt 1 hónappal később is, a Possia esetén 2,2%, a klopidoгрél esetén pedig 1,6% (lásd 4.4 pont). A ventricularis pauzák gyakoribbá válása az akut coronaria szindróma akut fázisában még kifejezettebb volt az olyan, ticagrelorral kezelt betegeknél, akiknek az anamnesisében krónikus szívelégtelenség szerepelt (9,2%, illetve 5,4% az olyan betegeknél, akiknek az anamnesisében nem volt krónikus szívelégtelenség; a

klopidogréllal kezelt betegeknel 4,0% azoknál, akiknek az anamnézisében szerepelt, illetve 3,6% azoknál, akiknek az anamnézisében nem szerepelt krónikus szívelégtelenség). Ez a különbség nem jelentkezett 1 hónap múlva: sorrendben 2,0% a ticagrelorot kapó olyan betegeknel, akiknek az anamnézisében szerepelt krónikus szívelégtelenség, illetve 2,1% azoknál, akiknél az nem szerepelt, míg ugyanez a klopidogréllal kapó betegeknel sorrendben 3,8%, illetve 1,4% volt. Ennek a különbségnek azonban ebben a betegpopulációban nem volt kedvezőtlen klinikai következménye (a pacemaker beültetést is beleértve).

PLATO genetikai alvizsgálat

A PLATO-vizsgálatban résztvevő 10 285 beteg CYP2C19 és ABCB1 genotipizálása összefüggéseket jelzett a genotípus-csoportok és a PLATO-vizsgálat eredményei között. A ticagrelornak a jelentős cardiovascularis események csökkentésében mutatott, klopidogréllalhoz viszonyított kedvezőbb hatását nem befolyásolta jelentősen a betegek CYP2C19 vagy ABCB1 genotípusa. A PLATO-vizsgálat egészéhez hasonlóan, a ticagrelor és a klopidogréllal között a CYP2C19 vagy ABCB1 genotípustól függetlenül nem volt különbség a PLATO definíció szerinti összes jelentős vérzésben. A nem CABG-tal összefüggő, jelentős vérzés gyakoribb volt a ticagrelor, mint a klopidogréllal esetén az olyan betegeknel, akiknél egy vagy több CYP2C19 működő allél hiányzott, de a klopidogréllalhoz hasonló volt az olyan betegeknel, akiknél nem hiányzott működő allél.

Kombinált hatásossági és biztonságossági kompozit

A kombinált hatásossági és biztonságossági kompozit (cardiovascularis halálozás, MI, stroke vagy a PLATO definíció szerinti összes jelentős vérzés) azt jelzi, hogy az akut coronaria szindrómát követő 12 hónapban a Possia-nak a klopidogréllalhoz viszonyított kedvezőbb hatásosságát nem szüntetik meg a jelentős vérzéses események (ARR 1,4%, RRR 8%, HR 0,92; $p = 0,0257$).

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekpopuláció minden alcsoportjánál eltekint a Possia vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől az engedélyezett indikációkban (lásd 4.2 és 5.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A ticagrelor lineáris farmakokinetikát mutat, és a ticagrelor és az aktív metabolit (AR-C124910XX) expozíciója 1260 mg-ig megközelítőleg a dózissal arányosak.

Felszívódás

A ticagrelor felszívódása gyors, a medián t_{max} kb. 1,5 óra. A fő keringő metabolit, az AR-C124910XX (szintén aktív) ticagrelorból történő képződése gyors, a medián t_{max} kb. 2,5 óra. Egy 90 mg-os ticagrelor adag éhgyomorra történő, *per os* adását követően a C_{max} 529 ng/ml és az AUC 3451 ng•h/ml. A metabolit – anyavegyület arány a C_{max} mellett 0,28 és az AUC esetén 0,42. A ticagrelor átlagos abszolút biohasznosulását 36%-osnak becsülték. Magas zsírtartalmú étel fogyasztása a ticagrelor AUC 21%-os növekedését, és az aktív metabolit C_{max} -ának 22%-os csökkenését idézte elő, de nem befolyásolta a ticagrelor C_{max} -át vagy az aktív metabolit AUC-jét. Ezeknek a kis változásoknak a klinikai jelentőségét minimálisnak tartják. Ezért a ticagrelor étkezés közben vagy attól függetlenül is adható. A ticagrelor és az aktív metabolit is P-gp szubsztrát.

Eloszlás

A ticagrelor dinamikus egyensúlyi megoszlási térfogata 87,5 liter. A ticagrelor és az aktív metabolit nagymértékben kötődik a human plazmaproteinhez (> 99,0%).

Biotranszformáció

A CYP3A4 a ticagrelor metabolizmusáért és az aktív metabolit kialakulásáért felelős fő enzim, és más, CYP3A-szubsztrátokkal való interakciójuk az aktiváción át az inhibícióig terjed.

A ticagrelor fő metabolitja az AR-C124910XX, ami a thrombocytá P2Y₁₂ ADP-receptorához történő *in vitro* kötődés mérése alapján szintén aktív. Az aktív metabolit szisztémás expozíciója a ticagrelor esetén elértnek megközelítőleg a 30-40%-a.

Elimináció

A ticagrelor eliminációjának elsődleges útvonala a hepaticus metabolizmus. Radioaktív izotóppal jelölt ticagrelor adásakor az átlagosan visszanyerhető radioaktivitás mintegy 84% (57,8%-a székletből, 26,5%-a vizeletből). A vizeletből visszanyerhető ticagrelor és aktív metabolit egyaránt kevesebb, mint a dózis 1%-a. Az aktív metabolit eliminációjának elsődleges útvonala legnagyobb valószínűséggel a biliaris szekréció. Az átlagos t_{1/2} a ticagrelor esetén mintegy 7 óra, és az aktív metabolit esetén kb. 8,5 óra volt.

Speciális populációk

Idős kor

A populációs farmakokinetikai analízisek során idős (≥ 75 év), akut coronaria szindrómás betegeknél magasabb expozíciót észleltek mind a ticagrelor (a C_{max} és az AUC esetén is egyaránt kb. 25%-kal), mind pedig az aktív metabolit esetén, mint a fiatalabb betegeknél. Ezeket a különbségeket nem tartják klinikailag jelentősnek (lásd 4.2 pont).

Gyermekek

A ticagrelort gyermekpopulációban nem vizsgálták (lásd 4.2 és 5.1 pont).

Nem

Nőknél magasabb ticagrelor- és aktív metabolit-expozíciót észleltek, mint a férfiaknál. A különbségeket nem tartják klinikailag jelentősnek.

Beszűkült veseműködés

A ticagrelor- és az aktív metabolit-expozíció megközelítőleg 20%-kal alacsonyabb a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance < 30 ml/min), mint az egészséges veseműködésűeknél (lásd 4.2 pont).

Beszűkült májműködés

A ticagrelor C_{max}-a 12%-kal és AUC-je 23%-kal volt magasabb a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, mint a nekik megfelelő, de egészséges egyéneknél (lásd 4.2 pont). A ticagrelort közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták, és alkalmazása ezeknél a betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Etnikai hovatartozás

Ázsiai eredetű betegeknél az átlagos biohasznosulás 39%-kal magasabb, mint a fehér betegeknél. A magukat fekete bőrűnek mondó betegeknél a ticagrelor biohasznosulása 18%-kal alacsonyabb volt, mint a fehér betegeknél. Klinikai farmakológiai vizsgálatokban a ticagrelor-expozíció (C_{max} és AUC) a japán személyeknél mintegy 40%-kal (testtömegre történő korrekciót követően 20%-kal) magasabb volt, mint a fehéréknél.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos farmakológiai biztonságossági, egyszeri és ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási vizsgálatokból származó, a ticagrelorral és annak fő metabolitjával kapcsolatos preklinikai adatok embereknél nem igazolták a mellékhatások elfogadhatatlan kockázatát.

Több állatfajnál a klinikailag releváns expozíciós szintek mellett gastrointestinalis irritációt figyeltek meg (lásd 4.8 pont).

Nőstény patkányoknál a ticagrelor nagy dózisban a méhdaganatok (adenocarcinomák) és a máj adenomák magasabb előfordulási gyakoriságát mutatta. A méhdaganatok kialakulásának

mechanizmusa valószínűleg a hormonális egyensúly felborulása, ami patkányoknál tumorok kialakulásához vezethet. A máj adenomák kialakulási mechanizmusa valószínűleg egy, a májban lévő, a rácsálókra specifikus enzim indukciója. Ezért a karcinogenitási eredmények emberek esetében valószínűleg irrelevánsnak tekinthetők.

Patkányoknál anyai toxicitást okozó dózisok mellett (5,1-es biztonságossági határ) minor fejlődési anomáliákat észleltek. Nyulaknál anyai toxicitást nem okozó, magas dózisok mellett a magzatoknál a máj érésének és a csontváz fejlődésének kismértékű késését észlelték (4,5-es biztonságossági határ).

Patkányokkal és nyulakkal végzett vizsgálatok az anyai testtömeg-növekedés enyhe csökkenésével, valamint a neonatális életképesség és a születési súly csökkenésével, és lassabb növekedéssel járó reprodukív toxicitást mutattak. A ticagrelor nőstény patkányoknál szabálytalan ciklusokat (elsősorban megnyúlt ciklusokat) idézett elő, de összességében nem befolyásolta a hím és a nőstény patkányok fertilitását. A radioaktív izotóppal jelölt ticagrelorral végzett farmakokinetikai vizsgálatok azt mutatták, hogy az anyavegyület és annak metabolitjai patkányoknál kiválasztódnak az anyatejbe (lásd 4.6 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mag

Mannit (E421)

Kétfázisú kalcium-foszfát

Magnézium-sztearát (E470b)

Karboximetil-keményítő-nátrium

Hidroxipropilcellulóz (E463)

Bevonat

Talkum

Titán-dioxid (E171)

Sárga vas-oxid (E172)

Polietilén-glikol 400

Hipromellóz (E464)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

- 10 tablettát tartalmazó PVC-PVDC/Al, átlátszó buboréksomagolás (nap/hold jelképekkel), 60 tablettát (6 buboréksomagolás) és 180 tablettát (18 buboréksomagolás) kartondobozonként.
- 14 tablettát tartalmazó PVC-PVDC/Al, átlátszó naptár buboréksomagolás (nap/hold jelképekkel), 14 tablettát (1 buboréksomagolás), 56 tablettát (4 buboréksomagolás) és 168 tablettát (12 buboréksomagolás) kartondobozonként.

- 10 tablettát tartalmazó PVC-PVDC/Al, adagonként perforált, átlátszó buboréksomagolás, 100×1 tableta (10 buboréksomagolás) kartondobozonként.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Svédország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/656/001-006

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2010. december 3.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Svédország

vagy

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Nagy-Britannia

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

Farmakovigilanciái rendszer

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának kötelessége biztosítani, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.1 moduljában leírt farmakovigilanciái rendszer a gyógyszer forgalomba helyezése előtt és mindaddig működjön, amíg a gyógyszer forgalomban van.

Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a farmakovigilanciái tervben részletezett farmakovigilanciái tevékenységeket a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt kockázatkezelési tervnek, illetve annak az Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) által jóváhagyott frissített verzióiban foglaltaknak megfelelően elvégzi.

A CHMP-nek az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekre vonatkozó kockázatkezelési rendszerről szóló irányelve szerint a soronkövetkező Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentés (PSUR) benyújtásával egyidőben a frissített kockázatkezelési terv is benyújtandó.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben is:

- Olyan új információ esetén, amely hatással lehet az érvényben lévő biztonságossági előírásra, farmakovigilancia tervre vagy kockázat-minimalizálási tevékenységekre.
- Ha a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló újabb, meghatározó eredmények születnek, ezeket 60 napon belül be kell nyújtaniuk.
- Ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza.

• FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY HASZNÁLATÁRA VONATKOZÓAN

Nem értelmezhető.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

90 mg-os FILMTABLETTA KARTONDOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Possia 90 mg filmtabletta
ticagrelor

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

90 mg ticagrelor filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta
56 filmtabletta
60 filmtabletta
100×1 filmtabletta
168 filmtabletta
180 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/656/001 60 filmtabletta
EU/1/10/656/002 180 filmtabletta
EU/1/10/656/003 14 filmtabletta
EU/1/10/656/004 56 filmtabletta
EU/1/10/656/005 168 filmtabletta
EU/1/10/656/006 100×1 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

possia 90 mg

**A BUBORÉKSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKSOMAGOLÁS (100 × 1 TABLETTA)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Possia 90 mg tabletta
ticagrelor

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AstraZeneca AB

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS (10 TABLETTA)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Possia 90 mg tabletta
ticagrelor

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AstraZeneca AB

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Nap/Hold jelkép

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

NAPTÁR BUBORÉKCSOMAGOLÁS (14 TABLETTA)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Possia 90 mg tabletta
ticagrelor

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AstraZeneca AB

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H K SZE CS P SZO V
Nap/Hold jelkép

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Possia 90 mg filmtabletta ticagrelor

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mely az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Possia és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Possia szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Possia-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Possia-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Possia és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Possia?

A Possia egy ticagrelor nevű hatóanyagot tartalmaz. A vérlemezke-gátlóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.

Hogyan hat a Possia?

A Possia az úgynevezett vérlemezkekre hat (ezeket trombocitáknak is nevezik). A vérnek ezek a nagyon kicsi sejtjes elemei úgy segítenek elállítani a vézést, hogy összetapadnak, és az átvágott vagy megsérült ereken eltömítik a parányi lyukakat.

Azonban a vérlemezkékből a szívben és az agyban lévő beteg ereken belül is ki tud alakulni vérrög. Ez nagyon veszélyes lehet, mert:

- a vérrög teljesen megállíthatja a vérkeringést – ez szívrohamot (miokardiális infarktust) vagy szélütést (sztrókot) okozhat, vagy
- a vérrög részlegesen elzárhatja a szívbe vezető ereket – ez csökkenti a szív vérellátását. Ez múltó jellegű mellkasi fájdalmat (úgynevezett „instabil anginát”) okozhat.

A Possia segít megakadályozni a vérlemezkek összetapadását. Ez csökkenti egy, a véráramlást csökkentő vérrög képződésének esélyét.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Possia?

A Possia csak felnőtteknél alkalmazható. Azért kapott Possia-t, mert:

- szívrohamra vagy
- instabil anginára volt (kezelés ellenére is jelentkező angina vagy mellkasi fájdalom).

A Possia csökkenti annak esélyét, hogy újabb szívrohamra vagy szélütésre (sztrókja) legyen, vagy szív- és érrendszeri betegségben meghaljon.

2. Tudnivalók a Possia szedése előtt

Ne szedje a Possia-t

- ha allergiás (túlérzékeny) a ticagrelorra vagy a Possia (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha jelenleg vérzik vagy nemrégiben belső vérzése volt, például egy fekélyből eredő vérzés a gyomrában vagy a beleiben.
- ha közepesen súlyos vagy súlyos májbetegsége van.
- ha a következő gyógyszerek bármelyikét szedi: ketokonazol (gombák okozta fertőzések kezelésére alkalmazzák), klaritromicin (baktériumok okozta fertőzések kezelésére alkalmazzák), nefazodon (egy depresszió ellenes szer), ritonavir és atazanavir (HIV fertőzés és AIDS kezelésére alkalmazzák).
- ha agyvérzés okozta szélütése volt.

Ne szedje a Possia-t, ha a fentiek bármelyike is igaz Önre. Amennyiben nem biztos benne, akkor a Possia szedése előtt kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Possia szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy fogorvosával:

- ha Önnél nagyobb a vérzés veszélye:
 - egy friss, súlyos sérülés következtében,
 - egy friss műtét következtében (beleértve a fogászati, szájsebészeti beavatkozásokat is),
 - egy, a véralvadást érintő betegség miatt,
 - egy közelmúltban lezajlott gyomor vagy bélvérzés miatt (például gyomorfekély vagy vastagbél polip),
- ha a Possia szedése alatt bármikor műtetre vár (beleértve a fogászati, szájsebészeti beavatkozásokat is). Erre azért van szükség, mert nagyobb a vérzés kialakulásának a kockázata. Lehet, hogy kezelőorvosa azt akarja, hogy a műtét előtt 7 nappal hagyja abba a Possia szedését.
- Ha a szívverésszáma kórosan alacsony (általában alacsonyabb, mint percenként 60), és még nem ültettek be Önnek olyan készüléket, amely szabályozná a szívritmusát (pésméker).
- Ha asztmája vagy más tüdőbetegsége vagy nehézlégzése van.
- Ha egy vérvizsgálat azt mutatta, hogy a szokásosnál nagyobb mennyiségű húgysav van a vérében.

Ha a fentiek bármelyike is igaz Önre (vagy amennyiben nem biztos benne), akkor a Possia szedése előtt kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Gyermekek

A Possia alkalmazása gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a Possia

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ebbe beletartoznak azok a gyógyszerek is, amelyeket vény nélkül megvehet, valamint a táplálékkiegészítők és a gyógynövénykészítmények is. Erre azért van szükség, mert a Possia befolyásolhatja néhány gyógyszer hatását, és néhány gyógyszer is hatással lehet a Possia-ra.

Mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:

- napi 40 mg-os adagot meghaladó szimvasztatin vagy lovasztatin (a magas koleszterinszint kezelésére alkalmazott gyógyszerek).
- rifampicin (egy antibiotikum), fenitoin, karbamazepin és fenobarbitál (görcsrohamok kezelésére alkalmazzák), dexametazon (gyulladásos és autoimmun betegségek kezelésére alkalmazzák), digoxin (szívelégtelenség kezelésére alkalmazzák), ciklosporin (a szervezet védekezőrendszere működésének csökkentésére alkalmazzák), kinidin és diltiazem (szívritmuszavarok kezelésére alkalmazzák), béta-blokkolók és verapamil (magas vérnyomás kezelésére alkalmazzák).

Különösen fontos, hogy elmondja kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi, amelyek növelhetik Önnél a vérzés kockázatát:

- szájon át szedhető véralvadásgátlók, gyakran vérhígítóknak is nevezik azokat, közéjük tartozik a warfarin.
- nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (rövidítve NSAID-ok), amiket gyakran fájdalomcsillapítóként szednek, mint például az ibuprofen és a naproxen.

- depresszió ellenes szerként szedett szelektív szerotonin-visszavétel gátlók (rövidítve SSRI-k), mint például a paroxetin, szertralin és citalopram.
- más gyógyszerek, mint például a ketokonazol (gombák okozta fertőzések kezelésére alkalmazzák), a klaritromicin (baktériumok okozta fertőzések kezelésére alkalmazzák), a nefazodon (egy depresszió ellenes szer), a ritonavir és az atazanavir (HIV fertőzés és AIDS kezelésére alkalmazzák), a ciszaprid (a gyomorégés kezelésére alkalmazzák), ergot alkaloidok (migrén és fejfájás kezelésére alkalmazzák).

Azért is mondja el kezelőorvosának, mert ha Possia-t szed, akkor Önnél magasabb lehet a vérzés veszélye, ha a kezelőorvosa „fibrinolitikumoknak”, gyakran vérrögoldóknak is nevezett gyógyszert, például sztreptokinázt vagy alteplázt ad Önnek.

A Possia egyidejű bevétele étellel és itallal

A Possia-t beveheti étkezés közben és attól függetlenül is.

Terhesség és szoptatás

A Possia alkalmazása nem javasolt, ha Ön terhes, vagy ha teherbe eshet. A fogamzóképes nőknek ennek a gyógyszernek a szedése alatt a terhesség elkerülése érdekében megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

Ha szoptat, akkor a Possia szedése előtt beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel a Possia ez idő alatti szedésének előnyeit és kockázatait.

Ha terhes vagy ha szoptat, mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy a Possia befolyásolná az Ön gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

3. Hogyan kell szedni a Possia-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Possia-t kell szedni?

- A kezdő adag egyszerre két tablettát (180 mg-os telítő adag). Ezt az adagot rendszerint a kórházban fogják adni Önnek.
- Ezután a kezdő adag után a szokásos adag naponta kétszer egy, 90 mg-os tablettát, legfeljebb 12 hónapon keresztül, kivéve, ha kezelőorvosa mást mond Önnek. A Possia-t minden nap körülbelül ugyanabban az időpontban vegye be (például egy tablettát reggel és egyet este).

Kezelőorvosa általában azt is mondja majd Önnek, hogy szedjen acetilszalicilsavat. Ez egy olyan hatóanyag, ami sok véralvadásgátló gyógyszerben jelen van. Kezelőorvosa meg fogja mondani Önnek, hogy mennyit szedjen belőle (rendszerint napi 75-150 mg-ot).

Hogyan kell szedni a Possia-t?

- A tablettát beveheti étkezés közben vagy attól függetlenül is.
- A buboréksomagolás megnézésével le tudja ellenőrizni, hogy mikor vett be utoljára egy Possia tablettát. Van rajta egy napot (a reggeli gyógyszerhez) és egy holdat (az estihez) ábrázoló kép. Ez megmutatja Önnek, hogy bevette-e az adagját.

Ha az előírtnál több Possia-t vett be

Ha az előírtnál több Possia-t vett be, forduljon orvoshoz vagy azonnal menjen kórházba! Vigye magával a gyógyszer csomagolását. Önnél fokozott lehet egy vérzés kialakulásának a kockázata.

Ha elfelejtette bevenni a Possia-t

- Ha elfelejtett bevenni egy adagot, vegye be a következő adagot a szokott időben.
- Ne vegyen be kétszeres adagot (egyszerre két adagot) a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Possia szedését

Ne hagyja abba a Possia szedését anélkül, hogy beszélt volna kezelőorvosával. Szedje a Possia-t rendszeresen, és addig, amíg kezelőorvosa felírja Önnek. Ha abbahagyja a Possia szedését, az növelheti annak esélyét, hogy újabb szívrohamra vagy szélütésre (sztrókja) legyen, vagy szív- és érrendszeri betegségben meghaljon.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A következő mellékhatások fordulhatnak elő ennél a gyógyszernél:

Az alább felsorolt lehetséges mellékhatások gyakorisága a következő megállapodás szerint került meghatározásra:

gyakori (100 beteg közül 1 - 10 beteget érint), nem gyakori (1000 beteg közül 1 - 10 beteget érint), ritka (10 000 beteg közül 1 - 10 beteget érint).

Azonnal forduljon orvoshoz, ha az alábbiak bármelyikét észleli – lehet, hogy sürgős orvosi segítségre van szüksége:

- **A szélütés tünetei, például:**
 - hirtelen kialakuló zsibbadás vagy gyengeség a karjában, lábában vagy az arcán, különösen akkor, ha az csak a test egyik oldalán van.
 - hirtelen kialakuló zavartság, beszédzavar vagy ha hirtelen problémát okoz megérteni másokat.
 - hirtelen kialakuló járászavar vagy egyensúlyvesztés vagy koordinációs zavar.
 - hirtelen kialakuló szédülés vagy ismert ok nélkül, hirtelen kialakuló, erős fejfájás.

Ezek a szélütés egyik fajtájának, az agyvérzésnek a tünetei. Ez nem gyakori.
- **Vérzés** – a vérzések egy része gyakori. Azonban a súlyos vérzés nem gyakori, de az életveszélyes lehet. Sok, különböző fajta vérzés gyakoribb lehet, például:
 - orrvérzés (gyakori),
 - vér a vizeletben (nem gyakori),
 - fekete széklet vagy véres széklet (gyakori),
 - a szem bevérvése (nem gyakori),
 - vér felkőhögése vagy vérhányás (nem gyakori),
 - a normális havivérzésnél (menstruációnál) erősebb vagy attól eltérő időben jelentkező hüvelyi vérzés (nem gyakori),
 - műtét utáni, vagy vágásokból és sebekből eredő, a szokásosnál erősebb vérzés (gyakori),
 - gyomornyálkahártya-vérzés (fekély) (nem gyakori),
 - fogínyvérzés (nem gyakori),
 - a fül bevérvése (ritka),
 - belső vérzés (ritka),
 - az ízület fájdalmas feldagadásával járó bevérvése (ritka).

Beszéljen kezelőorvosával, ha a következők valamelyikét észleli:

- **fulladásérzés** – ez gyakori. Ez lehet a szívbetegsége vagy más ok miatt, vagy lehet a Possia mellékhatása is. Ha nehézlégzése rosszabbodik, vagy sokáig tart, mondja el kezelőorvosának. Kezelőorvosa dönt majd arról, hogy az igényel-e kezelést vagy további vizsgálatokat.

Egyéb lehetséges mellékhatások

Gyakori (100 beteg közül 1 - 10 beteget érint):

- véraláfutás.

Nem gyakori (1000 beteg közül 1 - 10 beteget érint):

- allergiás reakció – a bőrkiütés, viszketés vagy az arc feldagadása vagy az ajkak/nyelv feldagadása egy allergiás reakció jelei lehetnek (lásd 2. pont: Tudnivalók a Possia szedése előtt),
- fejfájás,
- szédülés vagy olyan érzés, mintha forogna a szoba,
- hasi fájdalom,
- hasmenés vagy emésztési zavar,
- hányinger vagy hányás,
- bőrkiütés,
- viszketés,
- a gyomornyálkahártya gyulladása (gyomorhurut).

Ritka (10 000 beteg közül 1 - 10 beteget érint):

- székrekedés,
- bizsergő érzés,
- zavartság.

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, de ne hagyja abba a Possia szedését, amíg nem beszélt velük. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

5. Hogyan kell a Possia-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A buboréksomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Possia

- A készítmény hatóanyaga a ticagrelor. Minden filmtabletta 90 mg ticagrelort tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
Tabletta mag: mannit (E421), kétfázisú kalcium-foszfát, karboximetil-keményítő-nátrium, hidroxipropilcellulóz (E463), magnézium-sztearát (E470b)
Tabletta filmbevonat: hipromellóz (E464), titán-dioxid (E171), talkum, polietilénlikol 400 és sárga vas-oxid (E172).

Milyen a Possia külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Filmtabletta (tabletta): Kerek, mindkét oldalán domború, sárga, filmbevonattal ellátott tabletta, egyik oldalán „T”, felette „90” jelzéssel.

A Possia a következő formákban kapható:

- 60 és 180 tablettát tartalmazó hagyományos buboréksomagolás (nap/hold jelképekkel), kartondobozban,

- 14, 56 és 168 tablettát tartalmazó, naptár buboréksomagolás (nap/hold jelképekkel), kartondobozban,
 - 100 × 1 tablettát tartalmazó perforált buboréksomagolás, kartondobozban.
- Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Svédország

Gyártó:
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85
Södertälje
Svédország

Gyártó:
AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Nagy-Britannia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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 1 883 6500

Česká republika

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: + 356 2277 8000

Danmark

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

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: + 49 41 03 7080

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: + 47 21 00 64 00

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: + 30 2 106871500

Polska

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

España

Laboratorios Almirall, S.A.
Tel: + 00 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 Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: + 371 67377 100

Lietuva

UAB AstraZeneca
Tel: +370 5 2660550

Portugal

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ/HH}

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.