

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Possia 90 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 90 mg af ticagrelori.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Kringlóttar, tvíkúptar, gular töflur merktar með „90“ fyrir ofan „T“ á annarri hliðinni og ómerktar á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Possia, gefið samhliða acetylsalicylsýru (ASA), er ætlað að koma í veg fyrir kransæðastíflu hjá fullorðnum sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni (acute coronary syndrome) (hvikula hjartaöng, hjartadrep án ST hækkunar [NSTEMI] eða hjartadrep með ST hækkun [STEMI]), þar með taldir sjúklingar sem meðhöndlaðir eru með lyfjagjöf og þeir sem fara í kransæðaaðgerð með þræðingu (percutaneous intervention [PCI]) eða kransæðahjáveituaðgerð (coronary artery by-pass grafting [CABG]).

Sjá kafla 5.1 fyrir frekari upplýsingar.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Hefja skal meðferð með Possia með einum 180 mg hleðsluskammti (tvær 90 mg töflur) og síðan skal halda áfram með 90 mg tvisvar á sólarhring.

Sjúklingar sem taka Possia eiga að taka asetýlsalísýlsýru daglega, nema frábending mæli sérstaklega gegn því. Eftir upphafsskammt af asetýlsalísýlsýru skal nota Possia samhliða 75-150 mg viðhaldsskammti af asetýlsalísýlsýru (sjá kafla 5.1).

Ráðlagður meðferðartími er allt að 12 mánuðir nema hætta þurfi meðferð með Possia af læknisfræðilegum ástæðum (sjá kafla 5.1). Reynsla umfram 12 mánuði er takmörkuð.

Hjá sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni getur ótímabær stöðvun meðferðar með blóðflöguhamlandi lyfjum, þ.m.t. Possia, valdið aukinni hættu á dauðsfalli af völdum hjarta- eða æðasjúkdóms, eða hjartadrepi vegna undirliggjandi sjúkdóms sjúklingsins. Því skal forðast að hætta meðferð of snemma.

Einnig skal forðast að missa úr skammta. Sjúklingur sem gleymir Possia skammti skal einungis taka eina 90 mg töflu (næsti skammtur sjúklingsins) á venjulegum tíma.

Hægt er að skipta beint af meðferð með clopidogreli yfir í Possia ef þess er þörf (sjá kafla 5.1). Skipti af prasugreli yfir í Possia hafa ekki verið rannsökuð.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir sjúklingar

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá öldruðum (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Engar upplýsingar liggja fyrir um meðferð sjúklinga í nýrnaskilun og því er notkun Possia ekki ráðlögð hjá þannig sjúklingum.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi. Possia hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með í meðallagi til alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Notkun þess hjá sjúklingum með í meðallagi til alvarlega skerta lifrarstarfsemi er því frábending (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Possia hjá börnum yngri en 18 ára við samþykktari ábendingu fyrir fullorðna. Engin gögn eru fyrirbyggjandi (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Lyfjagjöf

Til inntöku. Possia má gefa með eða án fæðu.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efniinu eða einhverju hjálparefna sem talin eru upp í kafla 6.1 (sjá kafla 4.8).
- Virk blæðing af völdum sjúkdóms.
- Saga um blæðingu innan höfuðkúpu (sjá kafla 4.8).
- Í meðallagi til alvarlega skert lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2).
- Ekki skal gefa ticagrelor ásamt öflugum CYP3A4 hemlum (t.d. ketoconazoli, clarithromycini, nefozodoni, ritonaviri og atazanaviri), þar sem samhliða gjöf getur leitt til umtalsverðar aukningar á útsetningu fyrir ticagrelori (sjá kafla 4.4 og 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blæðingarhætta

Í PLATO rannsókninni ([PLA]Telet Inhibition and Patient Outcomes), 18.624 sjúklingar), sem var mikilvæg III. stigs rannsókn, voru helstu atriði sem útilokuðu þátttöku aukin blæðingarhætta, klínískt mikilvæg blóðflagnafæð eða blóðleysi, fyrri tilvik um blæðingu innan höfuðkúpu, blæðingar í meltingarvegi á síðustu 6 mánuðum eða meiriháttar skurðaðgerð á síðustu 30 sólarhringum. Sjúklingar með brátt kransæðaheilkenni sem fengu Possia og asetýlsalisýlsýru voru í aukinni hættu á að fá meiriháttar blæðingu sem tengdist ekki kransæðahjáveituaðgerð og einnig blæðingar almennt sem kröfjast læknisfræðilegs inngrips, þ.e. meiriháttar + minniháttar PLATO blæðingar en ekki banvænar eða lífshættulegar blæðingar (sjá kafla 4.8).

Því skal meta ávinning af notkun Possia hjá sjúklingum með blæðingarhættu á móti ávinningi af fyrirbyggjandi meðferð til að forðast æðastíflur. Nota skal Possia með varúð hjá eftirfarandi sjúklingahópum þegar fyrir liggur klínísk ábending:

- Sjúklingum með blæðingartilhneigingu (t.d. vegna nýtilkomins áverka, nýlegrar skurðaðgerðar, blóðstorknunar-sjúkdóm, virkrar eða nýlegrar blæðingar í meltingarvegi). Notkun Possia er frábending hjá sjúklingum með virka blæðingu af völdum sjúkdóms, hjá sjúklingum með fyrri tilvik um blæðingu innan höfuðkúpu og hjá sjúklingum með í meðallagi til alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

- Sjúklingum sem samhliða taka lyf sem geta aukið blæðingarhættu (t.d. notkun bólgueyðandi lyfja sem ekki eru sterar (NSAID), segavarnarlyfja til inntöku og/eða fibrínsundrandi lyfja) innan 24 klukkustunda frá gjöf Possia.

Engar upplýsingar liggja fyrir um blæðingarstöðvandi ávinning blóðflagnagjafar eftir gjöf Possia; Possia í blóði gæti haft hamlandi áhrif á blóðflögur sem gefnar eru. Þar sem samhliða gjöf Possia með desmopressíni stýtti ekki blæðingartíma, er ólíklegt að desmopressín sé árangursríkt til að stöðva blæðingar (sjá kafla 4.5).

Meðferð með lyfjum sem draga úr fibrínsundrun (amínókaprosýra eða transexamsýra) og/eða raðbrigða storkuþáttur VIIa geta aukið storknunarhæfni blóðs. Halda má meðferð með Possia áfram eftir að orsök blæðingar hefur verið greind og náðst hefur stjórn á blæðingunni.

Skurðaðgerð

Ráðleggja skal sjúklingum að upplýsa lækna og tannlækna um að þeir noti Possia þegar skurðaðgerð er fyrirhuguð og áður en taka nýrra lyfja hefst.

Hjá sjúklingum í PLATO rannsókninni, sem gengust undir kransæðahjáveituaðgerð, voru fleiri blæðingar meðal þeirra sem fengu Possia heldur en clopidogrel þegar lyfjagjöf var hætt innan við sólarhring fyrir aðgerð en svipuð tíðni alvarlegra blæðinga samanborið við clopidogrel ef meðferð var hætt í síðasta lagi tveimur dögum fyrir skurðaðgerð (sjá kafla 4.8). Ef sjúklingur á að gangast undir skurðaðgerð þegar hentar og blóðflöguhamlandi áhrif eru óæskileg, skal stöðva meðferð með Possia 7 dögum fyrir skurðaðgerð (sjá kafla 5.1).

Sjúklingar sem eiga á að hættu að fá hægslátt

Vegna athuguna á að mestu einkennalausum sleglahléum í eldri klínískri rannsókn, voru sjúklingar með aukna hættu á hægslátti (t.d. sjúklingar án gangráðs með heilkenni sjúks sínushnútar (sick sinus syndrome), 2. eða 3. gráðu gáttasleglarof eða yfirlið sem tengist hægslátti) útilokaðir frá aðal PLATO rannsókninni sem mat öryggi og verkun Possia. Því er ráðlagt að gæta varúðar vegna takmarkaðrar klínískrar reynslu hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.1).

Að auki skal gæta varúðar þegar Possia er gefið samhliða lyfjum sem vitað er að geta valdið hægslátti. Hins vegar sáust engin merki um klínískt marktækar aukaverkanir í PLATO rannsókninni eftir samhliða gjöf með einu eða fleiri lyfjum sem vitað er að geta valdið hægslátti (t.d. 96% betablokkar, 33% kalsíumgangalokarnir diltíazem og verapamíl, og 4% dígoxín) (sjá kafla 4.5).

Meðan á Holter undirrannsókninni innan PLATO stóð fengu fleiri sjúklingar sem tóku ticagrelor samanborið við clopidogrel sleglahlé sem varaði lengur en 3 sekúndur í bráðafasa hins bráða kransæðarheilkennis. Aukningin á sleglahléi í Holter rannsókninni hjá þeim sem tóku ticagrelor var meiri hjá sjúklingum með langvinna hjartabilun (CHF) heldur en hjá heildarþýðinu í bráðafasa bráða kransæðarheilkennisins, en ekki eftir einn mánuð á ticagrelori eða samanborið við clopidogrel. Engar klínískar aukaverkanir voru tengdar við þetta ójafnvægi (þ.m.t. yfirlið eða ísetning gangráðs) hjá þessu rannsóknarþýði (sjá kafla 5.1).

Mæði

Greint var frá mæði hjá 13,8% sjúklinga sem fengu Possia og hjá 7,8% sjúklinga sem fengu clopidogrel. Að áliti rannsakenda orsakaði meðferð með Possia mæði hjá 2,2% sjúklinga Possia. Hún er oftast væg til í meðallagi mikil og gengur oft til baka án þess að hætta þurfi meðferð. Sjúklingar með astma/COPD geta verið í meiri hættu á að fá mæði meðan á meðferð með Possia stendur (sjá kafla 4.8). Nota skal ticagrelor með varúð hjá sjúklingum hjá sjúklingum með sögu um astma og/eða COPD. Verkunarháttur þess hefur ekki verið útskýrður. Ef mæði kemur fram í fyrsta skipti hjá sjúklingi, stendur lengi yfir eða versnar meðan á meðferð með Possia stendur, skal rannsaka það að fullu og stöðva meðferð með Possia ef mæðin verður óbærileg.

Hækkun á kreatíníni

Styrkur kreatíníns getur aukist meðan á meðferð með Possia stendur (sjá kafla 4.8). Orsök þessa hefur ekki verið útskýrð. Meta skal starfsemi nýrna eftir einn mánuð og eftir það samkvæmt venjubundnum

ráðleggingum lækna, sérsaklega skal fylgjast með sjúklingum ≥ 75 ára, sjúklingum með í meðallagi til alvarlega skerta nýrnastarfsemi og sjúklingum sem fá samhliða meðferð með angiotensín viðtakablokkum.

Hækkun þvagsýru

Í PLATO rannsókninni voru sjúklingar sem fengu ticagrelor í meiri hættu á að fá þvagsýrudreyra en sjúklingar sem fengu clopidogrel (sjá kafla 4.8). Gæta skal varúðar þegar sjúklingum með sögu um þvagsýrudreyra eða þvagsýrugigt er gefið ticagrelor. Sem varúðarráðstöfun er ekki mælt með notkun ticagrelors hjá sjúklingum með þvagsýrunýrnakvilla.

Annað

Byggt á sambandi sem sást í PLATO rannsókninni milli viðhaldsskammts af asetýlsalisýlsýru og áhrifa ticagrelors samanborið við clopidogrel er samhliða gjöf Possia með stórum viðhaldsskammti af asetýlsalisýlsýru (>300 mg) ekki ráðlögð (sjá kafla 5.1).

Samhliða gjöf Possia með öflugum CYP3A4 hemlum (t.d. ketoconazoli, clarithromycin, nefazodoni, ritonaviri og atazanviri) er frábending (sjá kafla 4.3 og 4.5). Samhliða gjöf getur leitt til þess að útsetning fyrir Possia aukist töluvert (sjá kafla 4.5).

Ekki er mælt með samhliða gjöf Possia með öflugum CYP3A4 örvum (t.d. rifampicini, dexamethasoni, phenytoini, carbamazepini og phenobarbitali), þar sem samhliða gjöf getur dregið úr útsetningu fyrir ticagrelori og verkun ticagrelors (sjá kafla 4.5).

Samhliða gjöf Possia með CYP3A4 hvarfefnum með þröngan lækningalegan stuðul (þ.e. cisaprid og ergot alkaloidar) er ekki ráðlögð, þar sem Possiaticagrelor getur aukið útsetningu fyrir þessum lyfjum (sjá kafla 4.5). Samhliða gjöf Possia með stærri skömmtum en 40 mg af simvastatíni eða lovastatíni er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Mælt er með nánú eftirliti læknis og eftirliti með rannsóknum þegar digoxín er gefið samhliða Possia (sjá kafla 4.5).

Engin gögn eru fyrirbyggjandi um að samhliða notkun Possia með öflugum P-glykópróteinhemli (P-gp) (t.d. verapamili, quinidini, cyclosporini) geti aukið útsetningu fyrir ticagrelori. Ef ekki verður komist hjá samhliða gjöf, skal gæta varúðar við notkunina (sjá kafla 4.5).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ticagrelor er aðallega CYP3A4 hvarfefni og vægur CYP2A4 hemill. Ticagrelor er einnig P-gp hvarfefni og vægur P-gp hemill og getur aukið útsetningu fyrir P-gp hvarfefnum.

Áhrif annarra lyfja á Possia

*Lyf sem umbrotta fyrir tilstilli CYP3A4
CYP3A4 hemlar*

- Öflugir CYP3A4 hemlar – Samhliða gjöf ketoconazols og ticagrelors jók $C_{\max}$ ticagrelors 2,4 falt og AUC ticagrelors 7,3 falt. $C_{\max}$ virka umbrotsefnisins lækkaði um 89% og AUC virka umbrotsefnisins minnkaði um 56%. Búið er við að aðrir öflugir CYP3A4 hemlar (clarithromycin, nefazodon, ritonavir og atazanavir) hafi svipuð áhrif og er samhliða gjöf þeirra með Possia frábending (sjá kafla 4.3 og 4.4).
- Meðalöflugir CYP3A4 hemlar – Samhliða gjöf diltiazems og ticagrelors hækkaði $C_{\max}$ ticagrelors um 69% og AUC ticagrelors 2,7-falt og lækkaði $C_{\max}$ virka umbrotsefnisins um 38% og AUC var óbreytt. Ticagrelor hafði engin áhrif á plasmabéttni diltiazems. Búið er við að aðrir meðalöflugir CYP3A4 hemlar (t.d. amprenavir, aprepitant, erythromycin og fluconazole) hafi svipuð áhrif og má jafnframt gefa samhliða Possia.

CYP3A4 örvar

Samhliða gjöf rifampicins og ticagrelors lækkaði $C_{\max}$ ticagrelors um 73% og minnkaði AUC ticagrelors um 86%. $C_{\max}$ virka umbrotsefnisins var óbreytt og AUC minnkaði um 46%. Þúist er við að aðrir CYP3A4 örvar (t.d. dexamethason, phenytoin, carbamazepin og phenobarbital) minnki einnig útsetningu fyrir Possia. Samhliða gjöf ticagrelors og öflugra CYP3A4 örva getur dregið úr útsetningu og verkun ticagrelor (sjá kafla 4.4).

Annað

Klínískar rannsóknir á milliverkunum lyfja sýndu fram á að samhliða gjöf ticagrelors með heparíni, enoxaparíni og asetýlsalisýlsýru eða desmopressíni hafði engin áhrif á lyfjahvörf ticagrelors eða virka umbrotsefnisins eða á ADP-örvaða blóðflagnasamloðun samanborið við ticagrelor eingöngu. Ef þess gerist þörf, skal nota lyf sem hafa áhrif á storknunarhæfni blóðs með varúð samhliða Possia (sjá kafla 4.4).

Engar upplýsingar eru til um að samtímis notkun Possia og kröftugra P-gp hemla (t.d. verapamils, quinidins, cyclosporins) geti aukið útsetningu fyrir ticagrelori. Gæta skal varúðar við samtímis notkun ef klínískar aðstæður krefja (sjá kafla 4.4).

Áhrif Possia á önnur lyf

Lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4

- *Simvastatín* – Samhliða gjöf ticagrelors og simvastatíns lækkaði $C_{\max}$ simvastatíns um 81% og AUC simvastatíns um 56% og lækkaði $C_{\max}$ simvastatínsýru um 64% og stækkaði AUC simvastatínsýru um 52%, í einstaka tilfellum var hækkunin 2-3 föld. Samhliða gjöf ticagrelors og stærri skammta en 40 mg af simvastatíni getur orsakað aukaverkanir af völdum simvastatíns og meta skal slíka gjöf út frá hugsanlegum ávinningi. Simvastatín hafði engin áhrif á plasmabéttni ticagrelors. Hugsanlegt er að Possia hafi svipuð áhrif á lovastatín. Samhliða gjöf Possia með stærri skömmtum en 40 mg af simvastatíni eða lovastatíni er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).
- *Atorvastatín* – Samhliða gjöf atorvastatíns og ticagrelors lækkaði $C_{\max}$ atorvastatínsýru um 23% og AUC atorvastatínsýru um 36%. Svipuð aukning á AUC og $C_{\max}$ sást fyrir öll umbrotsefni atorvastatínsýru. Þessi aukning er ekki talin hafa klíníska þýðingu.
- Ekki er hægt að útiloka svipuð áhrif á önnur statín sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4. Sjúklingar í PLATO rannsókninni sem fengu ticagrelor tóku einnig ýmissa statín, ekki þótti tilefni til að hafa áhyggjur af áhrifum á öryggi statínanna hjá 93% þýðisins sem tóku statín og ticagrelor.

Ticagrelor er vægur CYP3A4 hemill. Samhliða gjöf Possia og CYP3A4 hvarfefna með þröngan lækningalegan stuðul (þ.e. cisaprid og ergot alkaloíðar) er ekki ráðlögð, þar sem ticagrelor getur aukið útsetningu fyrir þessum lyfjum (sjá kafla 4.4).

Lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9

Samhliða gjöf Possia og tolbutamids hafði engin áhrif á plasmabéttni lyfjanna, sem gefur til kynna að ticagrelor sé ekki CYP2C9 hemill og ólíklegt er að það hafi áhrif á CYP2C9 miðlað umbrot lyfja eins og warfaríns og tolbutamids.

Getnaðarvarnarlyf til inntöku

Samhliða gjöf Possia og levonorgestrels og ethinyl estradíóls jók útsetningu fyrir ethinyl estradíóli sem nam u.þ.b. 20% en hafði engin áhrif á lyfjahvörf levonorgestrels. Ekki er þúist við klínískum áhrifum sem hafa þýðingu varðandi verkun getnaðarvarnarlyfja til inntöku, þegar levonorgestrel og ethinyl estradíól eru gefin samhliða Possia.

P-glýkóprótein (P-gp) hvarfefni (þ.m.t. digoxín, cyclosporín)

Samhliða gjöf Possia lækkaði $C_{\max}$ digoxíns um 75% og AUC digoxíns um 28%. Meðal lágmarksgildi digoxíns jókst um það bil 30% þegar ticagrelor var gefið samhliða, í einstaka tilfellum var

stækkunin 2-föld. Digoxín hafði ekki áhrif á C_{max} og AUC ticagrelors eða umbrotsefna þess. Því er viðeigandi klínískt eftirlit og/eða eftirlit framkvæmt með rannsóknum ráðlagt þegar P-gp háð lyf með þröngan lækningafræðilegan stuðul, eins og digoxín og cyclosporín, eru gefin samhliða Possia (sjá kafla 4.4).

Önnur samhliða meðferð

Lyf sem vitað er að geta valdið hægslætti

Þar sem borið hefur á að mestu einkennalausum sleglahléum og hægslætti skal gæta varúðar þegar Possia er gefið samhliða lyfjum sem vitað er að valda hægslætti (sjá kafla 4.4). Hins vegar sást engin merki um klínískt marktækar aukaverkanir í PLATO rannsókninni eftir samhliða gjöf með einu eða fleiri lyfjum sem vitað er að geta valdið hægslætti (t.d. 96% betablokkar, 33% kalsíumgangablokkarnir diltiazem og verapamil, og 4% dígoxín).

Í PLATO rannsókninni var Possia oft gefið með asetýlsalisýlsýru, prótónpumpuhemlum, statín um, betablokkum, ACE-hemlum og angiotensín viðtakablokkum eftir því sem þurfti við samhliða sjúkdómum til lengri tíma og einnig heparíni, heparíni með lágan mólþunga og GpIIb/IIIa hemlum í bláæð í styttri tíma (sjá kafla 5.1). Engin merki um klínískt marktækar milliverkanir hjá þessum lyfjum komu fram.

Samhliða gjöf ticagrelors með heparíni, enoxaparíni eða desmopressíni hafði engin áhrif á virkjaðan tromoplastíntíma (aPTT), virkjaðan storkutíma (ACT) eða mælingar á storkupætti Xa. Hins vegar skal gæta varúðar við samhliða gjöf Possia og lyfja sem vitað er að hafa áhrif á storknunarhæfni blóðs vegna hugsanlegra milliverkana á lyfhrif (sjá kafla 4.4).

Vegna tilvika um óvenjulegar húðblæðingar með SSRI (t.d. paroxetini, sertralíni og citaloprámí) skal gæta varúðar þegar SSRI er gefið samhliða Possia er gefið þar sem það getur aukið blæðingarhættu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri skulu nota viðeigandi getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun meðan á meðferð með Possia stendur.

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun ticagrelor á meðgöngu.

Dýraránnsóknir hafa sýnt eitruverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Notkun Possia er ekki ráðlögð á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá dýrum sýna að ticagrelor og umbrotsefni þess skiljast út í móðurmjólk (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýfædd börn/ungbörn. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Possia.

Frjósemi

Ticagrelor hafði engin áhrif á frjósemi kven- eða karldýra (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum Possia á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Búist er við að Possia hafi engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisþátta

Öryggi Possia hjá sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni (hvikula hjartaöng, hjartadrep án ST-hækkunar og hjartadrep með ST-hækkun) var metið í einni stórrí 3. stígs rannsókn PLATO ([PLATElet Inhibition and Patient Outcomes], 18.624 sjúklingar) þar sem sjúklingar sem fengu Possia (180 mg Possia hleðsluskammtur og 90 mg viðhaldsskammtur tvisvar á sólarhring) voru bornir saman við sjúklinga sem fengu clopidogrel (300-600 mg hleðsluskammtur, fylgt eftir með 75 mg viðhaldsskammti, einu sinni á sólarhring), hvort tveggja gefið samhliða asetýlsalisýlsýru og annarri hefðbundinni meðferð.

Algengustu aukaverkanirnar hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með ticagrelor voru mæði, mar og blóðnasir. Þessar aukaverkanir voru algengari en hjá þeim sem voru meðhöndlaðir með clopidogrel.

Samantekt á aukaverkunum

Eftirfarandi aukaverkanir hafa komið fram í rannsóknum með Possia (tafla 1).

Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir tíðni og líffærum. Tíðniflokkar eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10,000$ til $< 1/1000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10,000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1 Aukaverkanir flokkaðar eftir tíðni og líffærum		
Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Líffæraflokkur		
<i>Efnaskipti og næring</i>		
		Þvagsýrusermishækkun ^a
<i>Geðræn vandamál</i>		
		Rugl
<i>Taugakerfi</i>		
	Blæðing innan höfuðkúpu ^b , sundl höfuðverkur	Náladofi
<i>Augu</i>		
	Blæðing í auga (innan augans, í taru, í sjónhimnu)	
<i>Eyru og vöfundarhús</i>		
		Blæðing í eyra, svimi
<i>Öndunarferi, brjósthól og niðmæti</i>		
Mæði ^c , blóðnasir	Blóðhósti	
<i>Meltingarferi</i>		
Blæðing í meltingarvegi ^d	Blóðuppköst, blæðing úr sári í maga eða görnum ^e , blæðing úr gyllinæð, magabólga, blæðing í munnholi (þ.m.t. blæðing úr tannholdi), uppköst, niðurgangur, kviðverkur, ógleði, meltingartruflun	Blæðing aftan skinu, hægðatregða
<i>Húð og undirhúð</i>		
Blæðing í húð eða undir húð ^f , marblettir ^g	Útbrot, kláði	
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>		
		Liðblæðing ^h
<i>Nýru og þvaggferi</i>		
	Blæðing í þvaggfærum ^h	
<i>Æxlunarferi og brjóst</i>		
	Blæðing í leggöngum (þ.m.t. millitíðablæðingar)	

Tafla 1 Aukaverkanir flokkaðar eftir tíðni og líffærum		
Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Rannsóknaniðurstöður		
		Aukið kreatínín í blóði
Áverkar og eitranir		
Blæðing í aðgerð ¹	Blæðing eftir aðgerð, blæðing	Blæðing úr sári, blæðing af völdum áverka
Ónæmiskerfi		
	Ofnæmi þ.m.t. ofnæmisbjúgur	

Nokkur tengd heiti yfir aukaverkanir hafa verið tekin saman í töflunni og innihalda læknisfræðileg heiti eins og útskýrt er hér fyrir neðan:

- ^a Þvagsýrusermishækkun, hækkun á þvagsýru í blóði
- ^b Heilablæðing, blæðing innan höfuðkúpu, heilaslag með blæðingu
- ^c Mæði, mæði við áreynslu, mæði í hvíld, næturmæði
- ^d Blæðing í meltingarvegi, blæðing í endaparmi, blæðing í þörmum, blóð í hægðum, sjáanlegt eða fundið með rannsókn
- ^e Blæðing úr sári í maga eða görnum, blæðing úr magasári, blæðing úr skeifugarnarsári, blæðing úr ætissári
- ^f Margúll undir húð, blæðing í húð, blæðing undir húð, depilblæðingar
- ^g Mar, margúll, flekkblæðing, aukin tilhneiging til myndunar marbletta, margúll af völdum áverka
- ^h Blóðmiga, blóð í þvagi, blæðing í þvagfærum
- ⁱ Blæðing á stungustað í æð, margúll á stungustað í æð, blæðing á inndælingarstað, blæðing á stungustað, blæðing þar sem hollegur er
- [#] Ekki var greint frá liðblæðingu sem aukaverkun hjá þeim sem fengu ticagrelor (n=9235) í PLATO rannsókninni, tíðnin var reiknuð út frá efri mörkum 95% öryggismarkanna fyrir punktgreininguna (point estimate) (byggt á 3/X þar sem X er heildarþýðið, þ.e. 9235). Þetta reiknast sem 3/9235 sem jafngildir tíðniflokknum „mjög sjaldgæfar“

Lýsing á völdum aukaverkunum

Blæðingar

Heildarniðurstöður varðandi blæðingar í PLATO rannsókninni eru sýndar í töflu 2.

Tafla 2 – Kaplan-Meier mat á tíðni blæðinga flokkuð eftir meðferð

	Possia (%/ár) N=9235	Clopidogrel (%/ár) N=9186	P
PLATO Allar meiriháttar blæðingar	11,6	11,2	0,4336
PLATO Meiriháttar banvænar/lífshættulegar blæðingar	5,8	5,8	0,6988
PLATO Meiriháttar blæðingar sem tengdust ekki kransæðahjáveituaðgerð	4,5	3,8	0,0264
PLATO Meiriháttar blæðingar sem tengdust ekki aðgerð	3,1	2,3	0,0058
PLATO Samtals allar meiriháttar + minniháttar blæðingar	16,1	14,6	0,0084
PLATO Meiriháttar + minniháttar blæðingar sem tengdust ekki skurðaðgerð	5,9	4,3	<0,0001
Meiriháttar blæðingar samkvæmt TIMI skilgreiningu	7,9	7,7	0,5669
Meiriháttar + minniháttar blæðingar samkvæmt TIMI skilgreiningu	11,4	10,9	0,3272

Skilgreiningar á flokkun blæðinga:

Meiriháttar banvænar/lífshættuleg blæðing: Klínískt merktanleg blæðing með lækun á hemoglóbíni sem nemur meira en 50 g/l eða blóðgjöf vegna blæðingar sem nemur fleiri en 4 einingum af rauðum blóðkornum eða banvæn eða innan höfuðkúpu eða í gollurshúsi með hjartaþröng (cardiac tamponade) eða lost vegna minnkaðs blóðmagns (hypovolaemic shock) eða verulegur lághrýstingur og þegar gefa þarf æðapregjandi lyf eða beita skurðaðgerð

Aðrar meiriháttar: Klínískt merktanleg blæðing með lækun á hemoglóbíni sem nemur 30 til 50 g/l eða blóðgjöf vegna blæðingar sem nemur 2-3 einingum af rauðum blóðkornum eða með verulegum einkennum.

Minniháttar blæðing: Þörf er á lækniástoð til að stöðva eða meðhöndla blæðingu.

TIMI meiriháttar blæðing: Klínískt merkjánleg blæðing með lækku á hemóglóbíní sem nemur meira en 50 g/l eða blæðing innan höfuðkúpu.

TIMI minniháttar blæðing: Klínískt merkjánleg blæðing með lækku á hemóglóbíní sem nemur 30 til 50 g/l.

Enginn munur var á Possia eða clopidogrelí hvað varðar tíðni PLATO meiriháttar banvænar/lífshættulegar blæðingar, PLATO heildar meiriháttar blæðingar, TIMI meiriháttar blæðingar, eða TIMI minniháttar blæðingar (tafla 2). Hinsvegar voru fleiri PLATO meiriháttar + minniháttar blæðingar samtals með ticagrelori samanborið við clopidogrel. Fáir sjúklingar í PLATO fengu banvænar blæðingar: 20 (0,2%) fyrir ticagrelor og 23 (0,3%) fyrir clopidogrel (sjá kafla 4.4).

Aldur, kyn, þyngd, kynþáttur, landsvæði, sjúkdómar sem sjúklingar voru með, samhliða lyfjameðferð og fyrri sjúkdómssaga, þ.m.t. fyrri tilvik um heillaslag eða skammvinna blóðþurrð, sögðu ekki fyrir um heildar PLATO meiriháttar blæðingu eða PLATO meiriháttar blæðingu sem tengdist ekki skurðaðgerð. Því voru ekki borin kennsl á sérstakan áhættuhóp fyrir undirflokk blæðinga.

Blæðingar sem tengjast kransæðahjáveituaðgerð: Í PLATO fengu 42% af 1584 sjúklingum (1,2% þýðisins) sem gengust undir kransæðahjáveituaðgerð PLATO meiriháttar banvænar/lífshættulegar blæðingar, enginn munur var milli meðferðarhópanna. Sex sjúklingar í hvorum meðferðarhópi fengu banvæna blæðingu sem tengdist kransæðahjáveituaðgerð (sjá kafla 4.4).

Blæðingar sem ekki tengjast kransæðahjáveituaðgerð eða skurðaðgerð: Milli Possia og clopidogrels var enginn munur á tíðni PLATO meiriháttar banvænar/lífshættulegar blæðinga ótengdum kransæðahjáveituaðgerðum en tíðni PLATO allar meiriháttar blæðinga, TIMI meiriháttar og TIMI minniháttar og minniháttar blæðinga var hærri í ticagrelor hópnum. Eins voru fleiri blæðingartilvik með ticagrelori en clopidogrelí ef blæðingar tengdar skurðaðgerð voru ekki teknar með (tafla 2). Oftar þurfti að hætta meðferð vegna blæðinga ótengdum skurðaðgerð hjá ticagrelor hópnum (2,9%) en clopidogrel hópnum (1,2%; $p < 0,001$).

Blæðing innan höfuðkúpu: Fleiri blæðingar innan höfuðkúpu sem tengdust ekki skurðaðgerð voru hjá ticagrelor hópnum ($n=27$ blæðingartilvik hjá 26 sjúklingum, 0,3%) en hjá clopidogrel hópnum ($n=14$ tilfelli, 0,2%), þar af voru 11 banvæn tilfelli hjá ticagrelor hópnum en 1 hjá clopidogrel hópnum. Enginn munur var á heildartíðni banvænna blæðinga.

Mæði

Sjúklingar sem fá Possia greina frá mæði, öndunarerfiðleikum. Í heild komu aukaverkanir sem tengjast mæði (mæði, mæði í hvíld, mæði við areynslu, næturmæði í köstum (dyspnoea paroxysmal nocturnal) og næturmæði) fram hjá 13,8% sjúklinga sem fengu ticagrelor og hjá 7,8% sjúklinga sem fengu clopidogrel. Hjá 2,2% sjúklinga sem fengu ticagrelor og hjá 0,6% sjúklinga sem fengu clopidogrel töldu rannsakendur að mæðin væri af völdum meðferðarinnar í PLATO rannsókninni og voru fá tilfelli alvarleg (0,14% ticagrelor; 0,02% clopidogrel), (sjá kafla 4.4). Flestar aukaverkanirnar sem tengdust mæði voru vægar til meðallagi miklar, flest tilfelli voru í eitt skipti sem kom fram stuttu eftir að meðferð hófst.

Samanborið við clopidogrel geta sjúklingar með astma/COPD sem meðhöndlaðir eru með ticagrelori verið í meiri hættu á að fá mæði sem ekki er alvarleg (3,29% hjá ticagrelori á móti 0,53% hjá clopidogrelí) og alvarlega mæði (0,38% hjá ticagrelori á móti 0,00% hjá clopidogrelí). Tölulega séð, var áhættan meiri en í heildarþýðinu í PLATO rannsókninni. Nota skal ticagrelor með varúð hjá sjúklingum með sögu um astma og/eða COPD (sjá kafla 4.4).

Í um það bil 30% tilfella gekk mæðin til baka innan 7 daga. Í PLATO rannsókninni voru m.a. sjúklingar sem þegar voru með hjartabilun, langvinna lungnateppu (COPD) eða astma. Þessir sjúklingar, sem og aldraðir sjúklingar, voru líklegri til að greina frá mæði. Hjá Possia hættu 0,9% meðferð vegna mæði samanborið við 0,1% af þeim sem fengu clopidogrel. Hærri tíðni mæði hjá þeim sem fengu Possia er ekki tengt tilkomu nýs eða versnandi hjarta- eða lungnasjúkdóms (sjá kafla 4.4). Possia hefur ekki áhrif á niðurstöðu prófana sem mæla starfsemi lungna.

Rannsóknaniðurstöður

Hækkun á kreatíníni: Í PLATO rannsókninni jókst þéttni kreatínins marktækt í sermi um meira en 30% hjá 25,5% sjúklinga sem fengu ticagrelor samanborið við 21,3% sjúklinga sem fengu clopidogrel og um meira en 50% hjá 8,3% sjúklinga sem fengu ticagrelor samanborið við 6,7% sjúklinga sem fengu clopidogrel. Kreatínin hækkun um meira en 50% var meira áberandi hjá sjúklingum eldri en 75 ára (ticagrelor 13,6% á móti clopidogrel 8,8%), hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi við grunnlínu (ticagrelor 17,8% á móti clopidogrel 12,5%) og hjá sjúklingum sem fengu samhliða meðferð með angiotensín viðtakablokkum (ticagrelor 11,2% á móti clopidogrel 7,1%). Innan þessara undirhópa var tíðni aukaverkana sem tengdust nýrnastarfsemi og aukaverkana sem leiddu til þess að hætta þurfti meðferð svipuð milli meðferðarhópanna. Í heildina var tíðni aukaverkana sem tengdust nýrnastarfsemi 4,9% fyrir ticagrelor á móti 3,8% fyrir clopidogrel, hins vegar greindi svipað hlutfall sjúklinga frá aukaverkunum sem rannsakendur töldu að voru af völdum meðferðarinnar; 54 (0,6%) fyrir ticagrelor og 43 (0,5%) fyrir clopidogrel.

Hækkun þvagsýru: Í PLATO rannsókninni fór þéttni þvagsýru í sermi yfir efri mörk eðlilegs gildis hjá 22% sjúklinga sem fengu ticagrelor samanborið við 13% sjúklinga sem fengu clopidogrel. Áð meðaltali jókst þéttni þvagsýru í sermi um u.þ.b. 15% hjá þeim sem fengu ticagrelor samanborið við u.þ.b. 7,5% hjá þeim sem fengu clopidogrel og minnkaði niður í um það bil 7% hjá þeim sem fengu ticagrelor eftir að meðferð lauk en hjá þeim sem fengu clopidogrel var þéttni óbreytt eftir að meðferð lauk. Tíðni aukaverkana tengdum þvagsýruhækkun var 0,5% fyrir ticagrelor á móti 0,2% fyrir clopidogrel. Af þessum aukaverkunum töldu rannsakendur að 0,05% fyrir ticagrelor á móti 0,2% fyrir clopidogrel væru af völdum meðferðarinnar. Þvagsýrugigt fannst í 0,2% tilvika eftir ticagrelor á móti 0,1% fyrir clopidogrel; rannsakendur töldu að engin þessara aukaverkana væri af völdum meðferðarinnar.

4.9 Ofskömmtnun

Ticagrelor þolist vel í stökum skömmtnum allt að 900 mg. Skaðleg áhrif á meltingarfæri voru skammtaháð í einni rannsókn með stækkandi skömmtnum. Aðrar klínískt mikilvægar aukaverkanir sem geta komið fram við ofskömmtnun eru m.a. mæði og sleglahlé (sjá kafla 4.8).

Ef ofskömmtnun á sér stað skal fylgjast með hvort ofanefndar verkanir komi fram og íhuga notkun siritunar hjartalínurits.

Eins og er, er ekkert þekkt mótefni til við Possia, og ekki er búist við að Possia skiljist úr blóði með himnuskiljun (sjá kafla 4.4). Fylgja skal staðbundnum leiðbeiningum ef ofskömmtnun á sér stað. Búast má við að áhrif ofskömmtnunar Possia sé hætta á lengri blæðingatíma af völdum blóðflagnahömlunar. Ef blæðing á sér stað skal beita viðeigandi stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆMILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf, sem hindra samloðun blóðflagna, önnur en heparín, ATC flokkur: B01AC24

Verkunarháttur

Possia inniheldur ticagrelor sem tilheyrir efnaflokki cyclopentýltriazólpýrímidína (CPTP), sem eru sértækir og afturkræfir adenósín dífosfat (ADP) viðtakablokkar sem verka á P2Y₁₂ ADP-viðtakann sem getur komið í veg fyrir ADP-miðlaða virkjun og samloðun blóðflagna. Ticagrelor er virkt eftir inntöku og verkar afturkræft á P2Y₁₂ ADP-viðtakana á blóðflögum. Ticagrelor verkar ekki beint á ADP bindisetið sjálf en verkun þess við P2Y₁₂ADP-viðtaka á blóðflögum kemur í veg fyrir boðsendingu.

Lyfhrif

Upphaf verkunar

Hjá sjúklingum sem eru með kransæðasjúkdóm í jafnvægi og taka asetýlsalisýlsýru, er upphaf verkunar ticagrelors hratt, þetta sést á því að meðaltals hömlun á blóðflagnasamloðun (IPA) fyrir ticagrelor hálfri klukkustund eftir 180 mg hleðsluskammt er 41%, þar sem hámarks IPA áhrif eru 89% 2-4 klukkustundum eftir skammt, sem viðhelst í 2-8 klst. Hjá 90% sjúklinga var heildar IPA > 70% 2 klukkustundum eftir skammt.

Lok verkunar

Ef kransæðahjáveituaðgerð er fyrirhuguð er blæðingarhætta ticagrelors aukin samanborið við clopidogrel þegar meðferð er hætt innan 96 klukkustunda fyrir aðgerð.

Possia

Upplýsingar um þegar skipt er um lyf

Þegar skipt er úr clopidogreli yfir í ticagrelor er raunaukning IPA um 26,4% og þegar skipt er úr ticagrelori yfir í clopidogrel er raunminnkun IPA um 24,5%. Hægt er að skipta frá clopidogreli yfir í ticagrelor án þess að það hafi áhrif á samloðunarhömlun blóðflagna (sjá kafla 4.2).

Verkun og öryggi

Í PLATO rannsókninni voru 18.624 sjúklingar sem komu á sjúkrahús innan 24 klukkustunda frá því að einkenni um hjartaöng, hjartadrep án ST hækkunar eða hjartadrep með ST hækkun komu fram. Þeir voru upphaflega meðhöndlaðir með lyfjum, eða gengust undir kransæðaaðgerð með þræðingu (percutaneous coronary intervention [PCI]) eða kransæðahjáveituaðgerð (coronary artery by-pass grafting [CABG]) (sjá kafla 4.1).

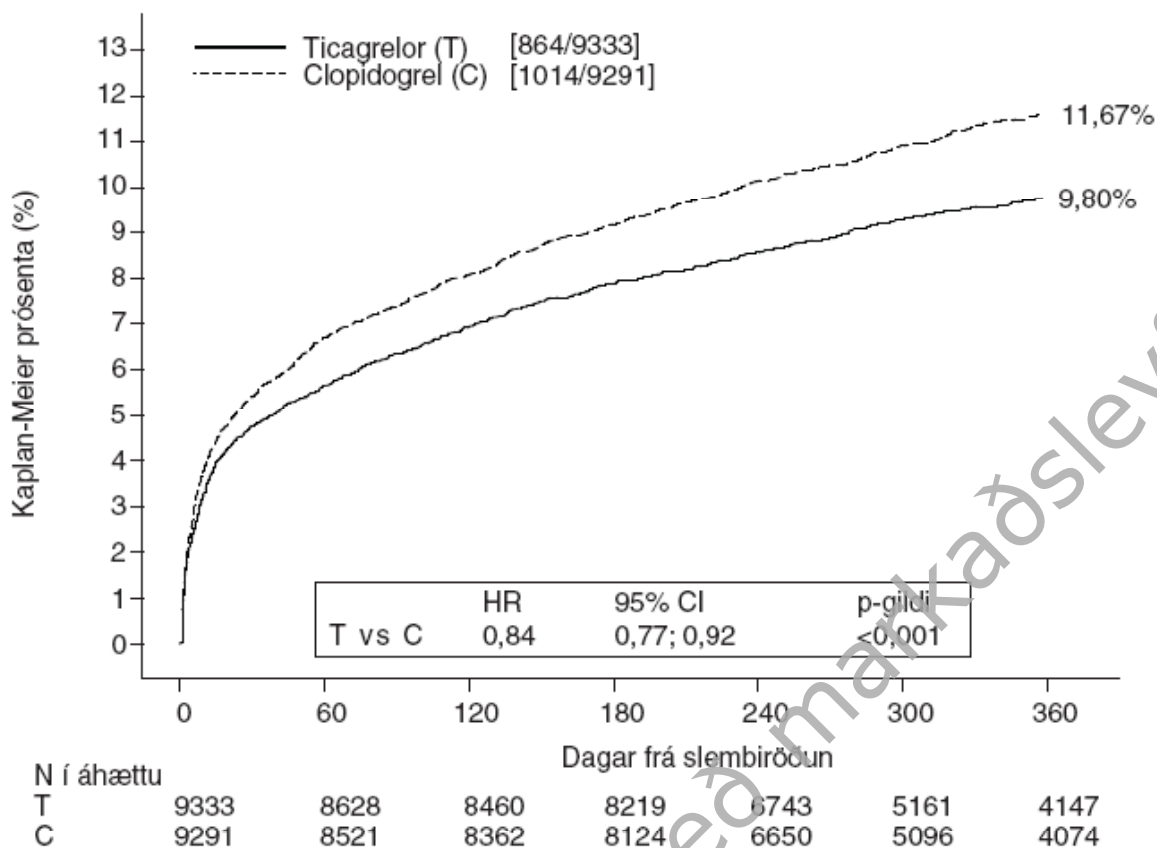
Auk asetýlsalisýlsýru daglega sýndi ticagrelor 90 mg tvisvar sinnum á sólarhring betri árangur en clopidogrel 75 mg á sólarhring í að koma í veg fyrir samsetta endapunktinn dauðsfall af völdum hjarta- eða æðasjúkdóms, hjartadrep eða hjartaáfall, þar sem helsti munurinn lá í dauðsfalli af völdum hjarta- eða æðasjúkdóms og hjartadrepi. Sjúklingar fengu 300 mg hleðsluskammt af clopidogreli (hugsanlega 600 mg ef þeir höfðu gengist undir kransæðaaðgerð með þræðingu) eða 180 mg af ticagrelori.

Niðurstöðurnar komu snemma fram (alger áhættuminnkun [ARR] 0,6% og hlutfallsleg áhættuminnkun [RRR] 12% eftir 30 sólarhringa), þar sem áhrif meðferðar voru stöðug á öllu 12 mánaða tímabilinu, sem þýðir að ARR er 1,9% per ár og RRR 6%. Þetta gefur til kynna að rétt sé að meðhöndla sjúklinga með ticagrelori í allt að 12 mánuði (sjá kafla 4.2). Meðhöndlun 54 sjúklinga með brátt kransæðaheilkenni með ticagrelori í staðinn fyrir clopidogrel kemur í veg fyrir eitt kransæðastíflu tilfelli; meðhöndlun 91 sjúklings kemur í veg fyrir eitt dauðsfall af völdum hjarta- eða æðasjúkdóms (sjá mynd 1 og töflu 3).

Yfirburðir ticagrelor meðferðar samanborið við clopidogrel voru samkvæmir í fjölda undirhópa sjúklinga, þ.m.t. þyngd, kyn, sjúkdómssaga um sykursýki, skammvinn blóðþurrð í hjarta eða heilaslag án blæðingar, eða kransæðaaðgerðir; samhliða meðferð með t.d. heparíni, GpIIb/IIIa hemlum og prótónpumpuheimlum (sjá kafla 4.5); greining tilvika (sjúklingar með hjartadrep með ST-hækkun, hjartadrep án ST-hækkunar eða hvikul hjartaöng); og áætluð meðferð fyrir slembiröðun (með inngripi eða lyfjum).

Óverulega marktæk meðferðarvxlverkun m.t.t. landsvæða kom fram, en áhættuhlutfall aðalendapunkts var ticagrelor í hag alls staðar nema í Norður-Ameríku, þar var það clopidogrel í hag, en 10% rannsóknarþýðis var þaðan (p-gildi vxlverkunar=0,045). Rannsóknargreining (exploratory analyses) gefur til kynna tengsl við asetýlsalisýlsýru á þann máta að áhrif ticagrelors minnkuðu við stækkandi skammta af asetýlsalisýlsýru. Langtíma sólarhringsskammtar af asetýlsalisýlsýru sem teknir eru samhliða Possia eiga að vera á bilinu 75-150 mg (sjá kafla 4.2 og 4.4). Possia

Mynd 1 sýnir mat á áhættu fram að fyrsta tilfelli einhvers af samsettu endapunktanna.



Mynd 1 – Tími fram að fyrsta dauðsfalli af völdum hjarta- eða æðasjúkdóms, hjartadreps og heilaslags (PLATO)

Possia fækkaði tilfellum samsetts aðalendapunkts samanborið við clopidogrel bæði meðal sjúklinga með hvikula hjartaöng/hjartadrep án ST-hækkunar og hjartadrep með ST-hækkun (tafla 3).

Tafla 3 – Niðurstöður úr PLATO rannsókninni

	Possia (% sjúklinga þar sem atburður kom fram) N=9333	Clopidogrel (%sjúkling a þar sem atburður kom fram) N=9291	ARR ^a (%/ár)	RRR ^a (%) (95% CI)	P
Dauðsfall af völdum hjarta- eða æðasjúkdóms, hjartadreps (nema emkennalaus hjartadreps) eða heilaslags	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Inngrip	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Meðhöndlun með lyfjum	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^d
Dauðsfall af völdum hjarta- eða æðasjúkdóms	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013

Hjartadrep (nema einkennalaust hjartadrep) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Heilaslag	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Dauðsfall af hvaða orsök sem er, hjartadrep (nema einkennalaust hjartadrep) eða heilaslag	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
Dauðsfall af völdum hjarta- eða æðasjúkdóms, öll hjartadrep, heilaslag, SRI, RI, TIA, eða aðrir ATE ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Dauðsfall af hvaða orsök sem er	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^d
Staðfest stífla í stoðneti	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^d

^aARR = alger áhættuminnkun; RRR = hlutfallsleg áhættuminnkun = $(1 - \text{áhættuhlutfall}) \times 100\%$. Neikvætt RRR gefur til kynna að hlutfallsleg áhætta aukist.

^bnema einkennalaust hjartadrep.

^cSRI = alvarleg endurtekin blóðþurrð; RI = endurtekin blóðþurrð; TIA = skammvinn blóðþurrð; ATE = blóðsegamyndun. Öll hjartadrep felur í sér einkennalaust hjartadrep, þar sem dagsetning atburðar er þegar hjartadrepið uppgötvast.

^dfræðilegt marktækt gildi; öll önnur gildi eru tölfræðilega marktæk samkvæmt fyrirfram skilgreindum stigveldisprófunum.

Undirranssókn með sólarhringshjartaritun (Holter)

Til að skoða tíðni sleglahléa og annarra hjartsláttartruflana í PLATO rannsókninni, var gerð Holter rannsókn á undirhópi u.þ.b.3000 sjúklinga, hjá 2000 þeirra voru skráðar hjartsláttartruflanir bæði í bráðafasa kransæðaheilkennis og mánuði síðar. Ahugaverðasta breytan var tíðni sleglahlés sem varaði ≥ 3 sekúndur. Sleglahlé kom fyrir í bráðafasa hjá fleiri sjúklingum sem tóku ticagrelor (6,0%) samanborið við þá sem tóku clopidogrel (3,5%); og 2,2% og 1,6% eftir einn mánuð, talið í sömu röð (sjá kafla 4.4). Aukningin á tíðni sleglahléa í bráðafasa kransæðaheilkennis var meira áberandi hjá sjúklingum sem tóku ticagrelor og með sögu um hjartabilun (CHF) (9,2% á móti 5,4% hjá sjúklingum sem voru ekki með sögu um hjartabilun; fyrir sjúklinga sem tóku clopidogrel, 4,0% hjá sjúklingum með sögu um hjartabilun á móti 3,6% hjá sjúklingum ekki með sögu um hjartabilun). Þetta ójafnvægi var ekki til staðar eftir einn mánuð: 2,0% á móti 2,1% fyrir ticagrelor sjúklinga með og án sögu um hjartabilun og 3,8% á móti 1,4% fyrir clopidogrel). Engar klínískar aukaverkanir voru tengdar við þetta ójafnvægi (þ.m.t. ísetning gangráðs) hjá þessu rannsóknarþýði.

Erfðafræðileg undirranssókn í PLATO

Arfgerðargreining á CYP2C19 og ABCB1 á 10.285 sjúklingum í PLATO leiddi í ljós tengsl milli arfgerðar og útkomu úr PLATO. Arfgerð CYP2C19 og ABCB1 hafði ekki marktæk áhrif á yfirburði ticagrelors samanborið við clopidogrel hvað varðar fækkun á alvarlegum tilfellum hjarta- eða æðasjúkdóma. Enginn munur var á heildartíðni meiriháttar blæðinga í PLATO milli ticagrelors og clopidogrels, óháð arfgerð CYP2C19 eða ABCB1, líkt og á við um PLATO rannsóknina í heild. Tíðni PLATO meiriháttar blæðinga sem tengdust ekki kransæðahjáveituaðgerð jókst hjá þeim sem tóku ticagrelor samanborið við clopidogrel hjá sjúklingum með fleiri en eina samsætu CYP2C19 þar sem virkni er töpuð (loss of function allele), en hjá sjúklingum með enga slíka samsætu var tíðnin svipuð og hjá clopidogrel.

Samantekt á verkun og öryggi

Samantekt á niðurstöðum varðandi verkun og öryggi (dauðsfall af völdum hjarta- eða æðasjúkdóms, hjartadrep, heilaslageða allar PLATO meiriháttar blæðingar) gefur til kynna að tilvik um meiriháttar

blæðingar vegi ekki upp á móti ávinningi verkunar Possia samanborið við clopidogrel (ARR 1,4%, RRR 8%, HR 0,92; $p=0,0257$) í tólf mánuði eftir brátt kransæðaheilkenni.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Possia hjá öllum undirhópum barna fyrir samþykktu ábendingu (sjá kafla 4.2 og 5.2).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf ticagrelors eru línuleg og útsetning fyrir ticagrelori og virka umbrotsefninu (AR-C124910XX) eru um það bil í hlutfalli við skammt fyrir skammta allt að 1260 mg.

Frásog

Frásog ticagrelor er hratt og er miðgildi t_{max} um það bil 1,5 klukkustund. Myndun helsta umbrotsefnisins í blóði, AR-C124910XX (einnig virkt) úr ticagrelori er hröð og er miðgildi t_{max} um það bil 2,5 klukkustund. Eftir inntöku 90 mg af ticagrelor á fastandi maga er C_{max} 529 ng/ml og AUC 3451 ng*klst/ml. Hlutföll milli ticagrelors og umbrotsefnis eru 0,28 fyrir C_{max} og 0,42 fyrir AUC.

Áætluð meðalnýting ticagrelors er 36%. Inntaka fituríkrar fæðu stækkaði AUC ticagrelors um 21% og lækkaði C_{max} virka umbrotsefnisins um 22% en hafði engin áhrif á C_{max} ticagrelors eða AUC virka umbrotsefnisins. Álitid er að þessar litlu breytingar hafi óverulega klíniska þýðingu; því má taka ticagrelor með eða án fæðu. Ticagrelor sem og virka umbrotsefnið eru hvarfefni P-glykópróteins.

Dreifing

Dreifingarrúmmál ticagrelors við stöðugt ástand er 87,5 l. Ticagrelor og virka umbrotsefnið eru mikið bundin plasmapróteinum í mönnum (> 99,0%).

Umbrot

Ticagrelor umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A og myndun virka umbrotsefnisins og milliverkanir þeirra við önnur hvarfefni CYP3A fela í sér allt frá orvun til hömlunar.

Helsta umbrotsefni ticagrelors er AR-C124910XX, sem er einnig virkt, samanber *in vitro* bindingu við P2Y₁₂ ADP viðtaka á blóðflögum. Heildarútsetning fyrir virka umbrotsefninu er um það bil 30-40% af því sem sést hjá ticagrelori.

Brotthvarf

Ticagrelor skilst aðallega úr líkamanum með umbroti í lifur. Þegar geislamerkt ticagrelor er gefið endurheimtast um það bil 84% (57,8% með saur, 26,5% í þvagi) af geislavirkninni. Endurheimt ticagrelors og virka umbrotsefnisins í þvagi voru bæði minna en 1% af skammti. Virka umbrotsefnið skilst líklega aðallega út með gallseytingu. Meðalhelmingunartími ticagrelors var um það bil 7 klukkustundir og 8,5 klukkustundir fyrir virka umbrotsefnið.

Sérstakir sjúklingshópar

Aldraðir

Hærrí útsetning fyrir ticagrelori (um það bil 25% fyrir bæði C_{max} og AUC) og virka umbrotsefninu sást hjá eldruðum (≥ 75 ára) sjúklingsum með brátt kransæðaheilkenni samanborið við yngri sjúklinga samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum þýðis. Þessi munur er ekki talinn hafa marktæka klíniska þýðingu (sjá kafla 4.2).

Börn

Ticagrelor hefur ekki verið metið hjá börnum (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Kyn

Hærrí útsetning fyrir ticagrelori og virka umbrotsefninu sást hjá konum samanborið við karla. Þessi munur er ekki talinn hafa marktæka klíniska þýðingu.

Skert nýrnastarfsemi

Útsetning fyrir ticagrelori og virka umbrotsefninu var um það bil 20% lægri hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín útskilnaður < 30 ml/mín) samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

C_{max} og AUC ticagrelors voru 12% og 23% hærri hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga, talið í sömu röð (sjá kafla 4.2). Ticagrelor hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með í meðallagi til alvarlega skerta lifrarstarfsemi og er notkun þess frábending hjá þessum sjúklingahópum (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Kynþáttur

Aðgengi er að meðaltali 39% hærri hjá sjúklingum af asískum uppruna samanborið við sjúklinga af hvítum kynstofni. Aðgengi ticagrelors var 18% lægra hjá sjúklingum sem skilgreindu sig sem svarta samanborið við sjúklinga af hvítum kynstofni. Í klínískum lyfjafræðirannsóknum var útsetning (C_{max} og AUC) fyrir ticagrelori í japönskum sjúklingum um það bil 40% (20% eftir að aðlagð var að líkamsþyngd) hærri samanborið við sjúklinga af hvítum kynstofni.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar fyrir ticagrelor og helsta umbrotsefni þess sýna ekki fram á óásætthanlega hættu á aukaverkunum fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir stakan skammt og endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaeefni.

Erting í meltingarfærum koma fram hjá nokkrum dýrategundum við útsetningu sem er klínískt marktæk (sjá kafla 4.8).

Hjá kvenkyns rottum var aukning á fjölda krabbameina (kirtilkrabbameina) í legi og lifraræxla við stóra skammta af ticagrelori. Æxlin í legi eru líklega af völdum hormónaójafnvægis sem getur valdið æxlismyndun í rottum. Lifraræxlin eru líklega af völdum sértækra ensímörvunar í lifur sem á sér eingöngu stað í nagdýrum. Því er ólíklegt að niðurstöður varðandi krabbameinsmyndun eigi við um menn.

Ticagrelor hafði minniháttar áhrif á fósturþroska hjá rottum við skammta sem voru skaðlegir mæðrum (öryggismörk 5,1). Hjá kaninum kom fram smávægileg seinkun á lifrar- og stoðgrindarþroska hjá fósturum úr gotum eftir stóra skammta án þess að skaðleg áhrif á móður hafi komið (öryggismörk 4,5).

Rannsóknir í rottum og kaninum hafa sýnt eiturverkanir á æxlun, þar sem smávægilega minnkuð þyngdaraukning móður kom fram, ásamt skertum lífslíkum nýbura, minni fæðingarþyngd og seinkuðum vexti. Ticagrelor olli óreglulegum tíðahring (aðallega lengdum tíðahring) hjá kvenkyns rottum en hafði ekki áhrif á heildarfrjósemi í kven- og karlkyns rottum. Rannsóknir á lyfjahvörfum með geislavirku ticagrelori hafa sýnt að ticagrelor og umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk rotta (sjá kafla 4.6).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Mannitól (E421)

Díbasískt kalsíumfosfat

Magnesiumsterat (E470b)

Natríum sterkjuglýkólat

Hýdroxýprópýl-sellulósi (E463)

Húð

Talkúm

Títantvíoxíð (E171)
Gult járnóxið (E172)
Pólyetýlenglýkól 400
Hýprómellósi (E464)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

- Gegnsæ PVC-PVDC/álþynna (með táknum fyrir sól/tungl) með 10 töflum; öskjur með 60 töflum (6 þynnur) og 180 töflum (18 þynnur).
- Gegnsæ PVC-PVDC/álþynnu dagatalsþynna (með táknum fyrir sól/tungl) með 14 töflum; öskjur með 14 töflum (1 þynna), 56 töflum (4 þynnum) og 168 töflum (12 þynnur).
- Gegnsæ PVC/PVDC/ál rifgötuð stakskammtaþynna með 10 töflum; öskjur með 100x1 töflu (10 þynnur).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/656/001-006

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 3. desember 2010

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

eða

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lota skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

Lyfjagátarkerfi

Markaðsleyfishafi skal tryggja að kerfi fyrir lyfjagát sem lýst er í kafla 1.8.1 í markaðsleyfinu, hafi verið komið á fót og sé virkt áður en og á meðan lyfið er á markaði.

Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem tilgreindar eru í lyfjagátaráætlun eins og fram kemur áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) samþykkir.

Í samræmi við „CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use“ skal leggja sérhverja uppfærslu á áætlun um áhættustjórnun fram samtímis næstu samantekt um öryggi lyfsins (PSUR).

Að auki skal leggja fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Þegar nýjar upplýsingar berast sem geta haft áhrif á þekkt öryggi við notkun lyfsins, áætlun um lyfjagát eða aðgerðir til að lágmarka áhættu.
- Innan 90 daga frá því að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

• FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

Á ekki við.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA MEÐ 90 mg FILMHÚÐUÐUM TÖFLUM****1. HEITI LYFS**

Possia 90 mg filmhúðaðar töflur
ticagrelor

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 90 mg af ticagrelori.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 filmhúðaðar töflur
56 filmhúðaðar töflur
60 filmhúðaðar töflur
100x1 filmhúðuð tafla
168 filmhúðaðar töflur
180 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNÁÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNÁÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA**

ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA**

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Svíþjóð

12. MARKADSLEYFISNÚMER

EU/1/10/656/001 60 filmuhúðaðar töflur
EU/1/10/656/002 180 filmuhúðaðar töflur
EU/1/10/656/003 14 filmuhúðaðar töflur
EU/1/10/656/004 56 filmuhúðaðar töflur
EU/1/10/656/005 168 filmuhúðaðar töflur
EU/1/10/656/006 100x1 filmuhúðuð tafla

13. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

possia 90 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM RIFGÖTUÐ STAKSKAMMTAÐYNNA (100X1 TAFLA)

1. HEITI LYFS

Possia 90 mg töflur
ticagrelor

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER, AÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Lot

5. ANNAD

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA (10 TÖFLUR)**

1. HEITI LYFS

Possia 90 mg töflur
ticagrelor

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER, AÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Lot

5. ANNÐ

Sól/tungl tákn

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
DAGATALSPYNNNA (14 TÖFLUR)**

1. HEITI LYFS

Possia 90 mg töflur
ticagrelor

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER, AÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Lot

5. ANNAD

Mán Þri Mið Fim Fös Lau Sun
Sól/tungl tákn

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Possia 90 mg filmuhúðaðar töflur ticagrelor

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Possia og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Possia
3. Hvernig nota á Possia
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Possia
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Possia og við hverju það er notað

Hvað er Possia

Possia inniheldur virka efnið ticagrelor. Það tilheyrir lyfjaflokki sem kallast blóðflöguhemjandi lyf.

Hvernig Possia verkar

Possia verkar á svokallaðar blóðflögur. Þessar ör litla frumur í blóðinu aðstoða við að stöðva blæðingu með því að loða saman og mynda þannig tappa í örsmá göt í sárðum eða skemmdum æðum. Hins vegar geta blóðflögur einnig myndað tappa innan í sjúkum æðum í hjarta eða heila. Þetta getur verið mjög hættulegt því að:

- blóðtappinn getur stöðvað blóðflæði algjörlega – þetta getur valdið hjartaáfalli (hjartadrep) eða heilaslagieða
- blóðtappinn getur lokað æðum til hjartans að hluta til – þetta dregur úr blóðflæði til hjartans og getur valdið brjóstverk sem kemur og fer (kallað „hvikul hjartaöng“).

Possia aðstoðar við að stöðva samloðun blóðflagna. Þetta dregur úr líkum á myndun blóðtappa sem geta dregið úr blóðflæði.

Hvað Possia er og við hverju það er notað

Possia er einungis fyrir fullorðna. Þú hefur fengið Possia vegna þess að þú hefur fengið:

- hjartaáfall eða
- hvikula hjartaöng (hjartaöng eða brjóstvekur sem ekki hefur náðst stjórn á).

Possia dregur úr líkum á því að þú fái annað hjartaáfall, heilaslageða látist af völdum hjarta- eða æðasjúkdóms.

2. Áður en byrjað er að nota Possia

Ekki má nota Possia:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir ticagrelori eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með eða hefur fengið innvortis blæðingar eins og t.d. blæðingu frá sári í maga eða þörmum.

- ef þú ert með í meðallagi alvarlegan til alvarlegan lifrarsjúkdóm.
- ef þú tekur eitthvert eftirtalinna lyfja: Ketoconazol (notað við sveppasýkingum), clarithromycin (notað við bakteríusýkingum), nefazodon (lyf við þunglyndi), ritonavir eða atazanavir (notað við HIV-sýkingu og AIDS).
- ef þú hefur fengið heilaslagaf völdum blæðingar í heila.

Ekki nota Possia ef eitthvað af ofantöldu á við um þig. Ræddu við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú notar Possia ef þú ert ekki viss.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ráðfærðu þig við lækinn, lyfjafræðing eða tannlækni áður en þú notar Possia ef:

- Auknar líkur eru á að þú fái blæðingu vegna:
 - nýlegs alvarlegs áverka
 - nýlegrar skurðaðgerðar (þ.m.t. hjá tannlækni)
 - þess að þú ert með sjúkdóm sem hefur áhrif á storknun blóðsins
 - nýlegrar blæðingar í maga eða þörmum (eins og t.d. vegna magasárs eða ristilsepa).
- Þú átt að gangast undir skurðaðgerð (þ.m.t. hjá tannlækni) meðan þú notar Possia. Þetta er vegna aukinnar blæðingarhættu. Hugsanlega vill læknirinn að þú hættir að nota Possia 7 sólarhringum fyrir aðgerð.
- Hjartsláttur þinn er óvenjuhægur (yfirléitt hægari en 60 slög á mínútu) og þú ert ekki með tæki sem stýrir honum (gangráður).
- Þú ert með astma, aðra lungnasjúkdóma eða öndunarerfiðleika.
- Komið hefur í ljós í blóðprufu að magn þvagsýru er óeðlilega hátt.

Ef eitthvað af ofantöldu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ráðfæra þig við lækinn, lyfjafræðing eða tannlækni áður en þú notar Possia.

Börn

Ekki er mælt með Possia fyrir börn og unglinga yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Possia

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um þau sem fengin eru án lyfseðils, fæðubótarefni og náttúruylf. Þetta er vegna þess að Possia getur haft áhrif á verkun sumra lyfja og sum lyf geta haft áhrif á Possia.

Segðu læknum eða lyfjafræðingi frá því ef þú notar eitthvert eftirtalinna lyfja:

- meira en 40 mg á sólarhring af annaðhvort simvastatíni eða lovastatíni (lyf við of háu kólesteróli)
- rifampicín (sýklalyf), phenytoin, carbamazepin og phenobarbital (notuð við flogum), dexamethason (notað við bólgu og sjálfsofnæmiskvillum), digoxín (notað við hjartabilun), cyclosporín (notað til að draga úr vörnum líkamans), quinidín og diltiazem (notuð við óeðlilegum hjartslætti), betablokka og verapamil (notuð við háum blóðþrýstingi).

Sérstaklega mikilvægt er að segja læknum eða lyfjafræðingi frá því ef þú notar eitthvert eftirtalinna lyfja sem auka hættuna á blæðingu:

- begavarnarlyf til inntöku, oft kölluð blóðþynningarlyf, m.a. warfarín.
- Bólguþéttandi lyf sem eru ekki sterar (skammstöfuð NSAID), oft tekin sem verkjalyf eins og t.d. íbuprofén og naproxen.
- Sérhæfða serótónín endurupptöku hemlar (skammstafað SSRI), notaðir sem þunglyndislyf eins og t.d. paroxetin, sertralin og citalopram.
- Önnur lyf eins og ketoconazol (notað við sveppasýkingum), clarithromycin (notað við bakteríusýkingum), nefazodon (þunglyndislyf), ritonavir eða atazanavir (notað við HIV-sýkingu og AIDS), cisaprid (notað við brjóstsviða), ergot-alkalóíðar (notaðir við mígreni og höfuðverk).

Segðu einnig læknum frá því að þar sem þú tekur Possia er meiri hættu á blæðingu ef læknirinn gefur þér fibrinleysandi lyf, oft kölluð blóðtappaleysandi lyf, eins og t.d. streptókínasa og alteplase.

Notkun Possia með mat eða drykk

Nota má Possia með eða án fæðu.

Meðganga og brjóstagið

Notkun Possia er ekki ráðlögð ef þú ert barnshafandi eða getur orðið barnshafandi. Konur eiga að nota örugga getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun meðan þær taka þetta lyf.

Ræddu við lækinn áður en þú tekur Possia ef þú ert með barn á brjósti. Hann mun ræða við þig um ávinning og áhættu ef Possia er notað á þessum tíma.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð ef þú ert barnshafandi eða með barn á brjósti.

Akstur og notkun véla

Ekki er talið líklegt að Possia hafi áhrif á getu til aksturs eða notkunar véla.

3. Hvernig nota á Possia

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hversu mikið á að nota

- Upphafsskammturinn er tvær töflur samtímis (180 mg hleðsluskammtur). Þessi skammtur er venjulega gefinn á sjúkrahúsi.
- Eftir upphafsskammtinn er venjulegur skammtur ein 90 mg tafla tvisvar á sólarhring í allt að 12 mánuði nema lækinn ráðleggi annað. Taktu Possia alltaf á um það bil sama tíma dagsins (t.d. ein tafla að morgni og ein tafla að kvöldi).

Lækinn mun líklega segja þér að taka einnig asetýlsalísýlu (magnýl). Þetta efni er í mörgum lyfjum sem koma í veg fyrir myndum blóðtappa. Lækinn mun segja þér hversu mikið þú átt að taka (yfirleitt á bilinu 75-150 mg á sólarhring).

Hvernig taka skal Possia

- Taka má töfluna með eða án fæðu.
- Þú getur athugað hvenær þú tókst Possia töflu síðast með því að athuga þynnuna. Á henni er sól (fyrir töfluna að morgni til) og tungl (fyrir töfluna að kvöldi til). Þetta gefur til kynna hvort þú hafir tekið skammtinn.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef of stór skammtur af lyfinu hefur verið notaður skal hafa samband við lækni eða fara samstundis á sjúkrahús. Hafðu lyfið meðferðis. Þú getur verið í aukinni hættu á að fá blæðingu.

Ef gleymist að nota Possia

- Ef þú gleymir skammti skaltu taka næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ekki á að tvöfalda skammt (tvo skammta á sama tíma) til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Possia

Ekki hætta töku Possia án þess að ræða við lækinn. Taktu Possia reglulega og eins lengi og lækinn heldur áfram að ávísar því. Ef þú hættir að taka Possia getur það aukið líkurnar á því að þú fáið annað hjartaáfall eða heilaslagæða látist af völdum hjarta- eða æðasjúkdóms.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur Possia valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fram við notkun lyfsins:

Tíðni hugsanlegra aukaverkana sem taldar eru upp hér fyrir neðan er skilgreind á eftirfarandi hátt: algengar (koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 100); sjaldgæfar (koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 1.000); mjög sjaldgæfar (koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 10.000).

Leitaðu tafarlaust til læknis ef þú finnur fyrir eftirfarandi – þú gætir þurft bráðameðferð á sjúkrahúsi:

- **Einkennum heilaslagesins og:**
 - skyndilegum doða eða slappleika í handlegg, fótlegg eða andliti, sérstaklega ef þetta gerist öðrum megin í líkamanum
 - skyndileg ri ringlun, talörðugleikum eða erfiðleikum við að skilja aðra
 - skyndilegum erfiðleikum við gang eða tapi á jafnvægi eða samhæfingu
 - skyndilegu sundli eða miklum höfuðverk án þekktrar ástæðu.Þetta eru merki um heilaslaga völdum blæðingar í heila. Þetta er sjaldgæft.
- **Blæðingum** – sumar blæðingar eru algengar. Hins vegar eru verulegar blæðingar sjaldgæfar en geta verið lífshættulegar. Tíðni mismunandi blæðinga getur aukist, t.d.:
 - blóðnasir (algengar)
 - blóð í þvagi (sjaldgæfar)
 - svartar hægðir eða blóð í hægðum (algengar)
 - blóð innan augans (sjaldgæfar)
 - hósti með blóðugum uppgangi eða blóðuppköst (sjaldgæfar)
 - blæðing úr leggöngum sem er meiri eða kemur á öðrum tíma en venjulegar tíðablæðingar (sjaldgæfar)
 - blæðing eftir skurðaðgerð eða úr skurðum eða sár um sem er meiri en eðlilegt getur talist (algengar)
 - blæðing úr slímhúð magans (magasár) (sjaldgæfar)
 - blæðing úr tanngómum (sjaldgæfar)
 - blæðing í eyra (mjög sjaldgæfar)
 - innvortis blæðing (mjög sjaldgæfar)
 - blæðing inn á liði sem veldur sársaukafullum bólgu (mjög sjaldgæfar).

Ræddu við lækinn ef þú tekur eftir eftirfarandi:

- **Þér finnst þú vera móð/móður** – þetta er algengt. Þetta gæti verið af völdum hjartasjúkdómsins sem þú ert með eða öðrum orsökum, eða verið aukaverkun Possia. Segðu læknum frá því ef þetta versnar eða stendur lengi yfir. Hann mun ákveða hvort þú þarfnast meðhöndlunar eða frekari rannsókna.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir

Algengar (koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 100)

- Marbletur

Sjaldgæfar (koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 1.000)

- Ofnæmisviðbrögð – útbrot, kláði, eða þroti í andliti eða vörum/tungu geta verið merki um ofnæmisviðbrögð (sjá kafla 2: Áður en byrjað er að nota Possia).
- Höfuðverkur
- Tilfinning um sundl eða að herbergið snúist
- Kviðverkur
- Niðurgangur eða meltingartruflanir
- Ógleði eða uppköst
- Útbrot
- Kláði
- Bólgu í maga (magabólga)

Mjög sjaldgæfar (koma fyrir hjá 1 til 10 notendum af hverjum 10.000)

- Hægðatregða
- Náladofi
- Ringlun

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli, ekki hætta að taka Possia fyrir en þú hefur rætt við lækninn eða lyfjafræðing.

5. Hvernig geyma á Possia

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir EXP.

Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota lengur. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Possia inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ticagrelor. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 90 mg af ticagrelori.
- Önnur innihaldsefni eru:
Töflukjarni: Mannitól (E421), díbasískt kalsíumfosfat, natríumsterkjuglýkólat, hýdroxýprópylsellulósi (E463), magnesíumsterat (E470b).

Filmuhúð töflu: Hýprómellósi (E464), titánvíoxíð (E171), talkúm, pólýetýlenglýkól 400 og gult járnvíð (E172).

Lýsing á útliti Possia og pakkingastærðir

Filmuhúðuð tafla (tafla): Töflurnar eru kringlóttar, tvíkúptar, gular, filmuhúðaðar merktar með „90“ yfir „T“ á annarri hliðinni.

Possia er í:

- Venjulegum þynnum (með táknum fyrir sól/tungl) í öskjum með 60 og 180 töflum.
- Dagatalsþynnum (með táknum fyrir sól/tungl) í öskjum með 14, 56 og 168 töflum.
- Rifgötuðum þynnum í öskjum með 100x1 töflu.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:

AstraZeneca AB

S-151 85

Södertälje

Svíþjóð

Framleiðandi:

AstraZeneca AB

Gärtunavägen

SE-151 85

Södertälje

Svíþjóð

Framleiðandi:

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Medinfar Produtos Farmaceuticos, S.A.

Tel: + 351 21 4997400

France

AstraZeneca

Tél: + 33 1 41 29 40 00

România

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: + 40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd

Tel: + 353 1609 7100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited

Tel: + 386 1 51 35 600

Ísland

Visior hf

Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

AstraZeneca AB o.z.

Tel: + 421 2 5737 7777

Italia

AstraZeneca S.p.A.

Tel: + 39 02 98011

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy

Puh/Tel: + 358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: + 44 1582 836 836

Tel: + 371 67377100

Lietuva

UAB AstraZeneca
Tel: +370 5 2660550

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi