

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Possia 90 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene 90 mg di ticagrelor.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film (compressa).

Comprese rotonde, biconvesse, di colore giallo, con impresso '90' sopra una 'T' su un lato, e lisce sull'altro lato.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Possia, in co-somministrazione con acido acetilsalicilico (ASA), è indicato per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti con Sindrome Coronarica Acuta (angina instabile, infarto miocardico senza innalzamento del tratto ST [NSTEMI] o infarto miocardico con innalzamento del tratto ST [STEMI]), compresi i pazienti trattati farmacologicamente e quelli sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI) o a impianto di by-pass aorto-coronarico (CABG).

Per ulteriori informazioni, si rimanda al paragrafo 5.1.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

Il trattamento con Possia deve essere iniziato con una singola dose da carico da 180 mg (due compresse da 90 mg) e proseguito successivamente con 90 mg due volte al giorno.

I pazienti in trattamento con Possia devono anche assumere ASA quotidianamente, a meno che non sia specificatamente controindicato. Dopo una dose iniziale di ASA, Possia deve essere assunto con una dose di mantenimento di ASA compresa tra 75 e 150 mg (vedere paragrafo 5.1).

Si raccomanda di seguire il trattamento fino a 12 mesi, a meno che l'interruzione della terapia con Possia sia clinicamente indicata (vedere paragrafo 5.1). L'esperienza oltre i 12 mesi è limitata.

Nei pazienti con Sindrome Coronarica Acuta (SCA), la prematura interruzione di qualunque terapia antiplastrinica, compresa quella con Possia, potrebbe risultare in un aumentato rischio di morte per cause cardiovascolari o di infarto miocardico, dovuto alla malattia di base del paziente. Pertanto l'interruzione anticipata del trattamento deve essere evitata.

Devono anche essere evitate interruzioni della continuità del trattamento. Il paziente che salta una dose di Possia deve assumere solo una compressa da 90 mg (la dose successiva) all'orario stabilito.

Se necessario, i pazienti trattati con clopidogrel possono passare direttamente a Possia (vedere paragrafo 5.1). Il passaggio da prasugrel a Possia non è stato studiato.

### Popolazioni speciali

#### *Pazienti anziani*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

#### *Pazienti con compromissione della funzionalità renale*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con funzionalità renale compromessa (vedere paragrafo 5.2). Non sono disponibili informazioni riguardo al trattamento di pazienti in dialisi e pertanto Possia non è raccomandato in questi pazienti.

#### *Pazienti con compromissione della funzionalità epatica*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con funzionalità epatica lievemente compromessa. Possia non è stato studiato nei pazienti con moderata o grave compromissione epatica. Pertanto, nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave, il suo uso è controindicato (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

#### *Pazienti pediatrici*

La sicurezza e l'efficacia di Possia nei bambini al di sotto dei 18 anni, per le indicazioni approvate negli adulti, non sono state stabilite. Non sono disponibili dati (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

### Modo di somministrazione

Per uso orale. Possia può essere somministrato durante i pasti o lontano dai pasti.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (vedere paragrafo 4.8).
- Sanguinamento patologico in atto.
- Anamnesi di emorragia intracranica (vedere paragrafo 4.8).
- Compromissione della funzionalità epatica da moderata a grave (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2).
- La co-somministrazione di ticagrelor con forti inibitori del CYP3A4 (per es., ketoconazolo, claritromicina, nefazodone, ritonavir, e atazanavir) è controindicata, perché la co-somministrazione può portare ad un incremento sostanziale dell'esposizione a ticagrelor (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Rischio di sanguinamento

Nello studio clinico pilota di fase 3 (PLATO [PLATElet Inhibition and Patient Outcomes], 18.624 pazienti), i criteri di esclusione principali comprendevano un aumentato rischio di sanguinamento, trombocitopenia clinicamente rilevante o anemia, precedente sanguinamento intracranico, sanguinamento gastrointestinale nei 6 mesi precedenti o chirurgia maggiore nei 30 giorni precedenti. I pazienti con sindrome coronarica acuta trattati con Possia e ASA hanno mostrato un aumentato rischio di sanguinamento maggiore non correlato a CABG e più generalmente di sanguinamenti che hanno richiesto una supervisione medica, cioè sanguinamenti Maggiori + Minori secondo i criteri PLATO, ma non dei sanguinamenti Fatali o di quelli che mettevano in Pericolo la Vita (vedere paragrafo 4.8).

Quindi, l' utilizzo di Possia in pazienti con noto aumento del rischio emorragico deve essere bilanciato rispetto al beneficio in termini di prevenzione degli eventi aterotrombotici. Se clinicamente indicato, Possia deve essere usato con cautela nei seguenti gruppi di pazienti:

- Pazienti con predisposizione al sanguinamento (per es., dovuto a trauma recente, intervento chirurgico recente, disturbi della coagulazione, sanguinamento gastrointestinale in fase attiva o recente). L'uso di Possia è controindicato in pazienti con sanguinamento patologico attivo, in quelli con anamnesi di emorragia intracranica ed in pazienti con compromissione della funzionalità epatica da moderata a grave (vedere paragrafo 4.3).
- Pazienti con somministrazione concomitante di medicinali che possono aumentare il rischio di sanguinamento (per es. farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), anticoagulanti orali e/o fibrinolitici) entro le 24 ore dalla dose di Possia.

Non esistono dati con Possia riguardo ad un beneficio emostatico di trasfusioni piastriniche; la quota circolante di Possia può inibire le piastrine trasfuse. Poiché la co-somministrazione di Possia e desmopressina non diminuiva il tempo di sanguinamento standard, è improbabile che la desmopressina possa essere efficace nel trattamento clinico degli eventi emorragici (vedere paragrafo 4.5).

La terapia antifibrinolitica (acido aminocaproico o acido tranexamico) e/o il fattore VIIa ricombinante possono aumentare l' emostasi. Possia può essere ripreso una volta che la causa del sanguinamento sia stata identificata e controllata.

#### Interventi chirurgici

I pazienti devono essere avvisati di informare i medici ed i dentisti che stanno assumendo Possia prima di programmare qualsiasi intervento chirurgico e prima di assumere un nuovo medicinale.

Fra i pazienti dello studio PLATO sottoposti ad intervento di impianto di bypass aorto-coronarico (CABG), il braccio con Possia ha avuto più sanguinamenti rispetto a clopidogrel, quando la terapia era sospesa entro 1 giorno prima dell' intervento chirurgico, ma un tasso simile di sanguinamenti maggiori rispetto a clopidogrel quando la terapia era interrotta 2 o più giorni prima dell' intervento chirurgico (vedere paragrafo 4.8). Se un paziente sta per essere sottoposto ad intervento chirurgico elettivo e un effetto antiaggregante piastrinico non è desiderato, Possia deve essere interrotto 7 giorni prima dell' intervento (vedere paragrafo 5.1).

#### Pazienti a rischio di eventi bradicardici

In seguito ad osservazioni di pause ventricolari per lo più asintomatiche in un precedente studio clinico, i pazienti con aumentato rischio di eventi bradicardici (per es. pazienti senza un pacemaker portatori di sindrome del nodo del seno, blocco AV di 2° o 3° grado o sincope correlata a bradicardia) sono stati esclusi dallo studio principale PLATO che valutava la sicurezza e l' efficacia di Possia. Pertanto, data la limitata esperienza clinica, Possia deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 5.1).

In aggiunta deve essere usata cautela quando si somministra Possia in concomitanza a medicinali noti per indurre bradicardia. Comunque non è stata osservata alcuna evidenza clinicamente rilevante di reazioni avverse nello studio PLATO in seguito a somministrazione concomitante con uno o più medicinali noti per indurre bradicardia (per es., 96% beta bloccanti, 33% calcio antagonisti diltiazem e verapamil, e 4% digossina) (vedere paragrafo 4.5).

Durante il sottostudio con monitoraggio Holter nel PLATO, un numero maggiore di pazienti ha riportato pause ventricolari  $\geq 3$  secondi con ticagrelor rispetto a clopidogrel durante la fase acuta della SCA. L'aumento delle pause ventricolari, osservato con l'Holter, con ticagrelor è stato superiore in pazienti con insufficienza cardiaca cronica (CHF) rispetto alla popolazione totale dello studio durante la fase acuta della SCA, ma non dopo un mese con ticagrelor o nel confronto con clopidogrel. Non ci sono state conseguenze cliniche negative associate a questo squilibrio (incluso sincope o applicazione di pacemaker) in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 5.1).

#### Dispnea

Gli episodi di dispnea sono stati riportati dal 13,8% dei pazienti trattati con Possia e dal 7,8% dei pazienti trattati con clopidogrel. Nel 2,2% dei pazienti, gli sperimentatori hanno considerato che la dispnea avesse una relazione di causalità al trattamento con Possia. La dispnea è di solito di intensità da lieve a moderata e spesso si risolve senza richiedere l'interruzione del trattamento. I pazienti con asma/BPCO possono presentare un aumentato rischio assoluto di insorgenza di dispnea con Possia (vedere paragrafo 4.8). Ticagrelor deve essere usato con cautela nei pazienti con storia di asma e/o BPCO. Il meccanismo non è stato chiarito. Se un paziente sviluppa dispnea di nuova insorgenza, prolungata o aggravata, questa deve essere approfonditamente studiata e, se non tollerata, il trattamento con Possia deve essere interrotto.

#### Innalzamento della creatinina

I livelli di creatinina possono aumentare durante il trattamento con Possia (vedere paragrafo 4.8). Il meccanismo non è stato chiarito. La funzionalità renale deve essere controllata dopo un mese e in seguito in accordo alla pratica clinica standard, ponendo particolare attenzione ai pazienti  $\geq 75$  anni, ai pazienti con insufficienza renale moderata/grave e a quelli che ricevono un trattamento concomitante con antagonisti dell'angiotensina II.

#### Aumento dell'acido urico

Nello studio PLATO, i pazienti che assumevano ticagrelor hanno avuto un rischio più alto di iperuricemia rispetto a quelli che hanno ricevuto clopidogrel (vedere paragrafo 4.8). Cautela deve essere usata quando ticagrelor viene somministrato a pazienti con storia di iperuricemia o artrite gottosa. Come misura precauzionale, l'uso di ticagrelor in pazienti con nefropatia da acido urico non è consigliato.

#### Altro

Sulla base della relazione osservata nello studio PLATO, tra dose di mantenimento dell'ASA ed efficacia relativa di ticagrelor rispetto al clopidogrel, la co-somministrazione di Possia ed elevate dosi di mantenimento di ASA ( $>300$  mg) non è raccomandata (vedere paragrafo 5.1).

La co-somministrazione di Possia e forti inibitori del CYP3A4 (per es. ketoconazolo, claritromicina, nefazodone, ritonavir e atazanavir) è controindicata (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). La co-somministrazione può indurre un sostanziale incremento dell'esposizione a Possia (vedere paragrafo 4.5).

La co-somministrazione di ticagrelor con forti induttori del CYP3A4 (per es. rifampicina, desametasone, fenitoina, carbamazepina e fenobarbitale) non è consigliata, dato che la co-somministrazione può portare ad una diminuzione dell'esposizione e dell'efficacia di ticagrelor (vedere paragrafo 4.5).

La co-somministrazione di Possia e substrati del CYP3A4 con bassi indici terapeutici (cioè, cisapride ed alcaloidi dell'ergot) non è raccomandata, poiché ticagrelor può aumentare l'esposizione a questi medicinali (vedere paragrafo 4.5). L'uso concomitante di Possia con dosi di simvastatina o lovastatina superiori a 40 mg non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Si raccomanda un attento monitoraggio clinico e dei parametri di laboratorio, quando la digossina è somministrata in concomitanza con Possia (vedere paragrafo 4.5).

Non sono disponibili dati sull'uso concomitante di Possia e potenti inibitori della glicoproteina P (P-gp) (per es. verapamil, chinidina, ciclosporina), che può causare un aumento dell'esposizione a ticagrelor. Se tale associazione non può essere evitata, il loro uso concomitante deve essere effettuato con cautela (vedere paragrafo 4.5).

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Ticagrelor è principalmente un substrato del CYP3A4 ed un lieve inibitore del CYP3A4. Ticagrelor è anche un substrato della P-gp ed un debole inibitore della P-gp e può aumentare l'esposizione ai substrati della P-gp.

##### Effetti di altri medicinali su Possia

###### *Medicinali metabolizzati dal CYP3A4 Inibitori del CYP3A4*

- Forti inibitori del CYP3A4 – La co-somministrazione di ketoconazolo e ticagrelor ha aumentato  $C_{max}$  e AUC di ticagrelor rispettivamente di 2,4 e 7,3 volte.  $C_{max}$  e AUC del metabolita attivo sono risultati ridotti rispettivamente dell'89% e del 56%. Altri forti inibitori del CYP3A4 (claritromicina, nefazodone, ritonavir e atazanavir) possono produrre effetti simili, ed il loro uso concomitante con Possia è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).
- Moderati inibitori del CYP3A4 – La co-somministrazione di diltiazem e ticagrelor ha aumentato la  $C_{max}$  del ticagrelor del 69% e l'AUC di **2,7 volte** e ha diminuito la  $C_{max}$  del metabolita attivo del 38%, mentre l'AUC è rimasta invariata. Non ci sono effetti di ticagrelor sui livelli plasmatici del diltiazem. Altri inibitori moderati del CYP3A4 (ad es. amprenavir, aprepitant, eritromicina e fluconazolo) possono produrre un effetto simile e possono essere somministrati insieme a Possia.

###### *Induttori del CYP3A4*

La co-somministrazione di rifampicina e ticagrelor ha diminuito  $C_{max}$  e AUC del ticagrelor rispettivamente del 73% e dell'86%. La  $C_{max}$  del metabolita attivo è rimasta invariata e l'AUC si è ridotta del 46%, rispettivamente. Altri induttori del CYP3A4 (per es. desametasone, fenitoina, carbamazepina e fenobarbitale) possono ridurre l'esposizione a Possia. La co-somministrazione di ticagrelor con potenti induttori del CYP3A4 può diminuire l'esposizione e l'efficacia di ticagrelor (vedere paragrafo 4.4).

###### *Altri*

Studi clinici di interazione farmacologica hanno mostrato che la co-somministrazione di ticagrelor con eparina, enoxaparina ed ASA o desmopressina non ha provocato effetti sul profilo farmacocinetico di ticagrelor o del metabolita attivo o sull'aggregazione piastrinica indotta da ADP rispetto a ticagrelor da solo. Se clinicamente indicati, medicinali che alterano l'emostasi devono essere utilizzati con cautela in associazione con Possia (vedere paragrafo 4.4).

Non sono disponibili dati sull'uso concomitante di Possia e potenti inibitori della P-gp (per es. verapamil, chinidina, ciclosporina) che possono aumentare l'esposizione a ticagrelor. Se clinicamente indicato, il loro uso concomitante deve essere effettuato con cautela (vedere paragrafo 4.4).

##### Effetti di Possia su altri prodotti medicinali

###### *Medicinali metabolizzati dal CYP3A4*

- *Simvastatina* – La co-somministrazione di ticagrelor e simvastatina ha aumentato la  $C_{max}$  della simvastatina dell' 81% e l' AUC del 56%, e ha prodotto un incremento della  $C_{max}$  della simvastatina-acido del 64% e dell' AUC del 52%, con alcuni incrementi individuali superiori di 2-3 volte. La co-somministrazione di ticagrelor e dosi di simvastatina superiori a 40 mg al giorno può causare effetti avversi dovuti alla simvastatina, e deve essere valutata rispetto ai potenziali benefici. Non ci sono stati effetti della simvastatina sui livelli plasmatici del ticagrelor. Possia può indurre effetti simili sulla lovastatina. L'uso concomitante di Possia con dosi di simvastatina o lovastatina superiori a 40 mg non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).
- *Atorvastatina* – La co-somministrazione di atorvastatina e ticagrelor ha aumentato la  $C_{max}$  dell' atorvastatina-acido del 23% e l' AUC del 36%. Simili incrementi di AUC e  $C_{max}$  sono stati osservati per tutti i metaboliti dell' atorvastatina-acido. Tali incrementi non sono considerati clinicamente significativi.
- Un effetto simile su altre statine metabolizzate dal CYP3A4 non può essere escluso. I pazienti dello studio PLATO che hanno ricevuto ticagrelor assumevano svariati tipi di statine, senza alcun problema di un'associazione con la sicurezza della statina nel 93% della coorte di pazienti dello studio PLATO che assumeva questi medicinali.

Ticagrelor è un inibitore lieve del citocromo CYP3A4. La co-somministrazione di Possia e substrati del CYP3A4 con bassi indici terapeutici (cioè disapride o alcaloidi dell' ergot) non è raccomandata, poichè ticagrelor può aumentare l' esposizione a questi prodotti medicinali (vedere paragrafo 4.4).

#### *Medicinali metabolizzati dal CYP2C9*

La somministrazione concomitante di Possia con tolbutamide non ha determinato alcuna variazione dei livelli plasmatici di entrambi i prodotti medicinali, indicando che il ticagrelor non è un inibitore del CYP2C9 ed è improbabile che possa alterare il metabolismo mediato dal CYP2C9 di medicinali come warfarin e tolbutamide.

#### *Contraccettivi orali*

La co-somministrazione di Possia e levonorgestrel ed etinilestradiolo ha aumentato l' esposizione all' etinilestradiolo di circa il 20%, ma non ha alterato il profilo farmacocinetico del levonorgestrel. Non è atteso un effetto clinicamente rilevante sull' efficacia del contraccettivo orale in seguito ad assunzione contemporanea di levonorgestrel ed etinilestradiolo e Possia.

#### *Substrati della glicoproteina P (P-gp) (inclusa digossina, ciclosporina)*

La co-somministrazione di Possia ha aumentato la  $C_{max}$  della digossina del 75% e l' AUC del 28%. La media dei livelli di digossina "a valle" è stata aumentata di circa il 30% con la co-somministrazione di ticagrelor, con aumenti individuali massimi di 2 volte. In presenza di digossina,  $C_{max}$  e AUC di ticagrelor e del suo metabolita attivo non sono state modificate.

Pertanto, si raccomanda un appropriato monitoraggio clinico e/o dei parametri di laboratorio quando si somministrano medicinali con un indice terapeutico basso dipendenti dalla P-gp, come la digossina o la ciclosporina, in concomitanza con Possia (vedere paragrafo 4.4).

#### *Altre terapie concomitanti*

##### *Medicinali noti per indurre bradicardia*

In seguito all'osservazione di pause ventricolari per lo più asintomatiche e bradicardia, si deve usare cautela quando si somministra Possia in concomitanza ad altri medicinali che inducono bradicardia (vedere paragrafo 4.4). Comunque nello studio PLATO non sono state osservate evidenze di reazioni avverse

clinicamente significative in seguito alla somministrazione concomitante con uno o più medicinali noti per indurre bradicardia (per es., 96% beta bloccanti, 33% calcio antagonisti diltiazem e verapamil, e 4% digossina).

Nello studio PLATO, Possia è stato comunemente somministrato con ASA, inibitori della pompa protonica, statine, beta-bloccanti, inibitori dell' enzima di conversione dell' angiotensina e antagonisti dei recettori dell' angiotensina, così come richiesto da condizioni cliniche concomitanti, a lungo termine ed anche con eparina, eparina a basso peso molecolare ed inibitori GpIIb/IIIa per via endovenosa a breve termine (vedere paragrafo 5.1). Nessuna evidenza di interazioni avverse clinicamente rilevanti è stata osservata con questi medicinali.

La co-somministrazione di Possia ed eparina, enoxaparina o desmopressina non ha effetti sul tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), tempo di coagulazione attivato (ACT) o dosaggi del fattore Xa. Tuttavia, a causa delle potenziali interazioni farmacodinamiche, occorre usare cautela nel caso di somministrazione concomitante di Possia con medicinali noti per alterare l'emostasi (vedere paragrafo 4.4).

A seguito di segnalazioni di anomalie nei sanguinamenti cutanei con SSRI (per es., paroxetina, sertralina e citalopram) deve essere posta cautela quando si somministrano SSRI con Possia dato che questo può causare un aumento del rischio di sanguinamento.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Donne potenzialmente fertili

Le donne potenzialmente fertili devono adottare appropriate misure contraccettive per evitare possibili gravidanze durante la terapia con Possia.

##### Gravidanza

Non sono disponibili o sono presenti dati limitati sull'uso di ticagrelor nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Possia non è raccomandato durante la gravidanza.

##### Allattamento

I dati farmacodinamici/tossicologici negli animali hanno evidenziato l'escrezione di ticagrelor e dei suoi metaboliti attivi nel latte (vedere paragrafo 5.3). Non è possibile escludere un rischio per i neonati/lattanti. Occorre decidere se interrompere l'allattamento al seno o sospendere/astenersi dalla terapia con Possia, tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia per la madre.

##### Fertilità

Ticagrelor non produce alcun effetto sulla fertilità maschile o femminile negli animali (vedere paragrafo 5.3).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di Possia sulla capacità di guidare veicoli e sull' uso di macchinari. Possia ci si aspetta abbia influenza nulla o trascurabile sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza d' uso di Possia in pazienti con Sindrome Coronarica Acuta (angina instabile, NSTEMI e STEMI) è stata valutata nell' ampio studio pilota di fase 3 PLATO [PLATelet Inhibition and Patient Outcomes], 18.624 pazienti), che ha confrontato pazienti

trattati con Possia (dose da carico da 180 mg di Possia e dose di mantenimento da 90 mg due volte al giorno) e pazienti trattati con clopidogrel (dose da carico 300–600 mg seguita da 75 mg una volta al giorno come dose di mantenimento), entrambi somministrati in associazione ad acido acetilsalicilico (ASA) e ad altre terapie standard.

Le reazioni avverse più comunemente riportate nei pazienti trattati con ticagrelor sono state dispnea, contusione ed epistassi, che si sono manifestate con un'incidenza maggiore rispetto al gruppo trattato con clopidogrel.

#### Riassunto in forma tabulare delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate a seguito degli studi effettuati con Possia (Tabella 1).

Le reazioni avverse sono classificate secondo la frequenza e la classificazione per sistemi e organi. Le classi di frequenza sono definite in base alle seguenti convenzioni: Molto comune ( $\geq 1/10$ ), Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), Molto raro ( $< 1/10.000$ ), Non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

| <b>Tabella 1 – Reazioni avverse secondo la frequenza e la classificazione per sistemi e organi (SOC)</b> |                                                                       |                                                                                                                                                                                                            |                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>                                                              | <b>Comune</b>                                                         | <b>Non comune</b>                                                                                                                                                                                          | <b>Raro</b>                              |
| <i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>                                                       |                                                                       |                                                                                                                                                                                                            | Iperuricemia <sup>a</sup>                |
| <i>Disturbi psichiatrici</i>                                                                             |                                                                       |                                                                                                                                                                                                            | Confusione                               |
| <i>Patologie del sistema nervoso</i>                                                                     |                                                                       | Emorragia intracranica <sup>b</sup> , Capogiri, Cefalea                                                                                                                                                    | Parestesia                               |
| <i>Patologie dell'occhio</i>                                                                             |                                                                       | Emorragia oculare (intraoculare, congiuntivale, retinica)                                                                                                                                                  |                                          |
| <i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>                                                           |                                                                       |                                                                                                                                                                                                            | Emorragia dell'orecchio, Vertigini       |
| <i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>                                                 | Dispnea <sup>c</sup> , Epistassi                                      | Emottisi                                                                                                                                                                                                   |                                          |
| <i>Patologie gastrointestinali</i>                                                                       | Emorragia gastrointestinale <sup>d</sup>                              | Ematemesi, Emorragia da ulcera gastrointestinale <sup>e</sup> , Emorragia emorroidale, Gastrite, Emorragia orale (compreso sanguinamento gengivale), Vomito, Diarrea, Dolore addominale, Nausea, Dispepsia | Emorragia retroperitoneale, Costipazione |
| <i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>                                                   | Sanguinamento cutaneo o dermico <sup>f</sup> , Ecchimosi <sup>g</sup> | Rash, Prurito                                                                                                                                                                                              |                                          |

| <b>Tabella 1 – Reazioni avverse secondo la frequenza e la classificazione per sistemi e organi (SOC)</b> |                                                            |                                               |                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>                                                              | <b>Comune</b>                                              | <b>Non comune</b>                             | <b>Raro</b>                               |
| <i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>                                 |                                                            |                                               | Emartrosi <sup>#</sup>                    |
| <i>Patologie renali e urinarie</i>                                                                       |                                                            | Emorragia del tratto urinario <sup>h</sup>    |                                           |
| <i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>                                             |                                                            | Sanguinamento vaginale (compresa metrorragia) |                                           |
| <i>Esami diagnostici</i>                                                                                 |                                                            |                                               | Aumento della creatinina sierica          |
| <i>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</i>                                           | Emorragia nel sito della procedura operatoria <sup>i</sup> | Emorragia post-procedurale, Emorragia         | Emorragia da ferita, Emorragia traumatica |
| <i>Distrurbi del sistema immunitario</i>                                                                 |                                                            | Ipersensibilità incluso angioedema            |                                           |

Le terminologie di reazioni avverse con correlazioni multiple sono state raggruppate insieme nella tabella e comprendono termini medici come descritto di seguito:

<sup>a</sup> Iperuricemia, Aumento dell'acido urico sierico

<sup>b</sup> Emorragia cerebrale, Emorragia intracranica, Ictus emorragico

<sup>c</sup> Dispnea, Dispnea da sforzo, Dispnea a riposo, Dispnea Notturna

<sup>d</sup> Emorragia gastrointestinale, Emorragia rettale, Emorragia intestinale, Melena, Sangue occulto

<sup>e</sup> Emorragia da ulcera gastrointestinale, Emorragia da ulcera gastrica, Emorragia da ulcera duodenale, Emorragia da ulcera peptica

<sup>f</sup> Ematoma sottocutaneo, Emorragia cutanea, Emorragia sottocutanea, Petecchie

<sup>g</sup> Contusione, Ematoma, Ecchimosi, Aumentata tendenza alla formazione di lividi, Ematoma traumatico

<sup>h</sup> Ematuria, Presenza di sangue nelle urine, Emorragia del tratto urinario

<sup>i</sup> Emorragia nella sede di puntura vasale, Ematoma nella sede di puntura vasale, Emorragia nella sede di iniezione, Emorragia nella sede di puntura, Emorragia in sede di catetere

<sup>#</sup> Non sono state riportate ADR di emartrosi nel braccio trattato con ticagrelor (n=9.235) nello studio PLATO; la frequenza è stata calcolata usando il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% per la stima puntuale (basata su 3/X, dove X rappresenta il campione totale, cioè 9.235 pazienti). Questo viene calcolato come 3/9235, che equivale alla classe di frequenza 'rara'

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Sanguinamento*

Gli esiti globali dei tassi di sanguinamento dello studio PLATO sono riportati nella Tabella 2.

**Tabella 2 – Valutazione secondo Kaplan-Meier dei tassi di sanguinamento in funzione del trattamento**

|                                                                               | <b>Possia<br/>(%/anno)<br/>N=9.235</b> | <b>Clopidogrel<br/>(%/anno)<br/>N=9.186</b> | <b>P</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------|----------|
| Sanguinamenti Totali Maggiori secondo i criteri PLATO                         | 11,6                                   | 11,2                                        | 0,4336   |
| Sanguinamenti Maggiori Fatali/Pericolosi per la Vita, secondo i criteri PLATO | 5,8                                    | 5,8                                         | 0,6988   |
| Sanguinamenti Maggiori Non correlati a CABG, secondo i criteri PLATO          | 4,5                                    | 3,8                                         | 0,0264   |
| Sanguinamenti Maggiori Non correlati alla                                     | 3,1                                    | 2,3                                         | 0,0058   |

|                                                                                       |      |      |         |
|---------------------------------------------------------------------------------------|------|------|---------|
| Procedura, secondo i criteri PLATO                                                    |      |      |         |
| Sanguinamenti Totali Maggiori + Minori, secondo i criteri PLATO                       | 16,1 | 14,6 | 0,0084  |
| Sanguinamenti Maggiori + Minori Non correlati alla Procedura, secondo i criteri PLATO | 5,9  | 4,3  | <0,0001 |
| Sanguinamenti Maggiori, secondo la scala TIMI                                         | 7,9  | 7,7  | 0,5669  |
| Sanguinamenti Maggiori + Minori, secondo la scala TIMI                                | 11,4 | 10,9 | 0,3272  |

#### **Definizioni delle categorie dei sanguinamenti:**

**Sanguinamento Maggiore Fatale/Pericoloso per la vita:** Clinicamente apparente con diminuzione di emoglobina >50 g/l o trasfusione  $\geq 4$  unità di globuli rossi; o fatale; o intracranica; o intrapericardica con tamponamento cardiaco; o con shock ipovolemico o grave ipotensione che richiede trattamento ipertensivo o intervento chirurgico.

**Altro sanguinamento Maggiore:** Clinicamente apparente con diminuzione di emoglobina di 30-50 g/l o trasfusione di 2-3 unità di globuli rossi; o significativamente disabilitante.

**Sanguinamento Minore:** Richiede l'intervento medico per l'arresto o il trattamento dell'emorragia.

**Sanguinamento Maggiore secondo la scala TIMI:** Clinicamente apparente con diminuzione di emoglobina >50 g/l o emorragia intracranica.

**Sanguinamento Minore secondo la scala TIMI:** Clinicamente apparente con diminuzione di emoglobina di 30-50 g/l.

Possia e clopidogrel non differiscono nelle percentuali di sanguinamenti Maggiori Fatali/Pericolosi per la Vita, secondo i criteri PLATO, sanguinamenti totali Maggiori secondo i criteri PLATO, sanguinamenti Maggiori secondo la scala TIMI o Minori secondo la scala TIMI (Tabella 2). Tuttavia, più sanguinamenti Maggiori + Minori combinati secondo i criteri PLATO si sono verificati con ticagrelor rispetto a clopidogrel. Pochi pazienti nello studio PLATO hanno avuto sanguinamenti fatali: 20 (0,2%) per ticagrelor e 23 (0,3%) per clopidogrel (vedere paragrafo 4.4).

Fattori quali età, sesso, peso, razza, regione geografica, condizioni fisiche concomitanti, terapia concomitante ed anamnesi medica, compresi precedenti ictus o attacco ischemico transitorio, non sono stati predittivi né di sanguinamenti Totali, né di sanguinamenti Maggiori non correlati alla procedura, definiti secondo i criteri PLATO. Conseguentemente nessun gruppo particolare è stato identificato a rischio per una specifica categoria emorragica.

**Sanguinamento correlato a CABG:** Nello studio PLATO, il 42% dei 1.584 pazienti (12% della coorte) sottoposti ad intervento di impianto di bypass aorto-coronarico (CABG) ha avuto un sanguinamento Maggiore Fatale/Pericoloso per la Vita, secondo i criteri PLATO, senza differenze tra i gruppi di trattamento. Un sanguinamento Fatale correlato a CABG si è verificato in 6 pazienti in ogni gruppo di trattamento (vedere paragrafo 4.4).

**Sanguinamento non correlato a CABG e sanguinamento non correlato ad alcuna procedura:** Possia e clopidogrel non differiscono per i sanguinamenti non correlati a CABG Maggiori Fatali/Pericolosi per la Vita, definiti secondo i criteri PLATO, mentre i sanguinamenti Totali Maggiori secondo i criteri PLATO, Maggiori secondo la scala TIMI e Maggiori + Minori secondo la scala TIMI, sono stati più comuni con ticagrelor. Similmente, quando si eliminano i sanguinamenti correlati alle procedure, si sono osservati più sanguinamenti con ticagrelor che con clopidogrel (Tabella 2). L'interruzione del trattamento a causa di sanguinamento non-procedurale è risultata più comune per ticagrelor (2,9%) che per clopidogrel (1,2%;  $p < 0,001$ ).

**Emorragia intracranica:** Si è verificato un numero maggiore di sanguinamenti intracranici non-procedurali con ticagrelor ( $n=27$  sanguinamenti in 26 pazienti, 0,3%) che con clopidogrel ( $n=14$  sanguinamenti, 0,2%), di cui 11 sanguinamenti con ticagrelor ed 1 con clopidogrel hanno avuto esito fatale. Non ci sono state differenze nei sanguinamenti fatali globali.

#### **Dispnea**

Nei pazienti trattati con Possia è stata riportata dispnea, una sensazione di mancanza di respiro. Gli eventi avversi (EAs) di tipo dispnoico (dispnea, dispnea a riposo, dispnea da sforzo, dispnea parossistica notturna e dispnea notturna), quando associati, sono stati riportati dal 13,8% dei pazienti trattati con ticagrelor e dal 7,8% dei pazienti trattati con clopidogrel. Nel 2,2% dei pazienti che hanno assunto ticagrelor e nello 0,6% dei

pazienti trattati con clopidogrel, gli sperimentatori hanno considerato la dispnea con relazione di causalità al trattamento nello studio PLATO e pochi casi sono stati di grado severo (0,14% per ticagrelor; 0,02% per clopidogrel), (vedere paragrafo 4.4). I sintomi di dispnea più frequentemente segnalati sono stati di intensità da lieve a moderata, e la maggior parte sono stati segnalati come episodio singolo subito dopo l'inizio del trattamento.

Rispetto a clopidogrel, i pazienti affetti da asma/BPCO trattati con ticagrelor possono presentare un aumento del rischio di insorgenza di dispnea non grave (3,29% per ticagrelor verso 0,53% per clopidogrel) e di dispnea grave (0,38% per ticagrelor verso 0,00% per clopidogrel). In termini assoluti, questo rischio è risultato maggiore rispetto alla popolazione globale dello studio PLATO. Ticagrelor deve essere somministrato con cautela nei pazienti con una storia di asma e/o BPCO (vedere paragrafo 4.4).

Circa il 30% di tutti gli episodi di dispnea si è risolto entro 7 giorni. Lo studio PLATO comprendeva pazienti che presentavano al basale insufficienza cardiaca congestizia, broncopneumopatia cronica ostruttiva o asma; questi pazienti, e gli anziani, hanno riportato più probabilmente episodi di dispnea. Nel gruppo trattato con Possia, lo 0,9% dei pazienti ha interrotto il farmaco in studio a causa della dispnea rispetto allo 0,1% dei pazienti che ricevevano clopidogrel. L'incidenza superiore di dispnea osservata con Possia non è associata all'insorgenza o ad un peggioramento della cardiopatia o della pneumopatia (vedere paragrafo 4.4). Possia non influenza gli esami relativi alla funzionalità polmonare.

### *Esami diagnostici*

Innalzamenti della creatinina: Nello studio PLATO, la concentrazione di creatinina sierica è aumentata significativamente più del 30% nel 25,5% dei pazienti in trattamento con ticagrelor rispetto al 21,3% dei pazienti trattati con clopidogrel, e più del 50% nell'8,3% dei pazienti in trattamento con ticagrelor rispetto al 6,7% dei pazienti trattati con clopidogrel. Gli aumenti di creatinina >50% sono stati più pronunciati nei pazienti di età superiore ai 75 anni (ticagrelor 13,6% verso clopidogrel 8,8%), nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale al basale (ticagrelor 17,8% verso clopidogrel 12,5%) e nei pazienti in trattamento concomitante con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ticagrelor 11,2% verso clopidogrel 7,1%). All'interno di questi sottogruppi gli eventi avversi gravi a livello renale e gli eventi avversi che hanno portato all'interruzione del farmaco in studio sono stati simili nei due gruppi di trattamento. La totalità degli eventi avversi renali riportati è stata del 4,9% per ticagrelor verso 3,8% per clopidogrel, comunque una simile percentuale di pazienti ha riportato eventi considerati dagli sperimentatori con relazione di causalità diretta al trattamento: 54 (0,6%) per ticagrelor e 43 (0,5%) per clopidogrel.

Innalzamenti dell'acido urico: Nello studio PLATO, le concentrazioni sieriche di acido urico sono aumentate oltre il limite superiore di normalità nel 22% dei pazienti trattati con ticagrelor rispetto al 13% dei pazienti che assumevano clopidogrel. La concentrazione media di acido urico sierico è aumentata di circa il 15% con ticagrelor rispetto al 7,5% con clopidogrel e dopo l'interruzione del trattamento è diminuita fino a circa il 7% con ticagrelor, mentre nessuna riduzione è stata osservata con clopidogrel. L'evento avverso iperuricemia è stato riportato nello 0,5% per ticagrelor verso lo 0,2% per clopidogrel. Di questi eventi avversi, lo 0,05% per ticagrelor verso lo 0,02% per clopidogrel sono stati considerati con relazione di causalità diretta dagli sperimentatori. Per l'artrite gottosa, gli eventi avversi riportati sono stati lo 0,2% per ticagrelor verso lo 0,1% per clopidogrel; nessuno di questi eventi avversi è stato considerato con nesso di causalità al trattamento dagli sperimentatori.

## **4.9 Sovradosaggio**

Ticagrelor è ben tollerato in dosi singole fino a 900 mg. La tossicità gastrointestinale è stata dose-limitante in un singolo studio con aumento progressivo della dose. Altre reazioni avverse clinicamente rilevanti che possono verificarsi a seguito di sovradosaggio comprendono dispnea e pause ventricolari (vedere paragrafo 4.8).

In caso di sovradosaggio, monitorare queste potenziali reazioni avverse e considerare il monitoraggio dell'ECG.

Non esiste ad oggi un antidoto noto per contrastare gli effetti di Possia, e si presume che Possia non sia dializzabile (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento del sovradosaggio deve seguire gli standard della pratica medica locale. L'effetto atteso di un dosaggio eccessivo di Possia è il prolungamento del rischio di sanguinamento associato ad inibizione piastrinica. Se si verifica sanguinamento, devono essere istituite appropriate misure mediche di supporto.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina  
Codice ATC: B01AC24

#### Meccanismo d'azione

Possia contiene ticagrelor, appartenente alla classe chimica delle ciclopentiltriazolopirimidine (CTP), antagonista selettivo dei recettori dell'adenosina difosfato (ADP), che agisce sul recettore P2Y<sub>12</sub> dell'ADP prevenendo l'attivazione e l'aggregazione piastrinica mediata dall'ADP.

Ticagrelor è attivo per via orale e interagisce in maniera reversibile con il recettore piastrinico P2Y<sub>12</sub> dell'ADP. Ticagrelor non interagisce propriamente con il sito di legame dell'ADP, ma interagisce con il recettore piastrinico P2Y<sub>12</sub> dell'ADP per prevenire la trasduzione del segnale.

#### Effetti farmacodinamici

##### *Insorgenza dell'azione (Onset)*

Nei pazienti con coronaropatia stabile trattati con ASA, ticagrelor induce una rapida insorgenza dell'effetto farmacologico, come dimostrato da un'inibizione dell'Aggregazione Piastrinica (IPA) media per ticagrelor, 0,5 ore dopo una dose da carico di 180 mg, di circa il 41% con un effetto massimo sull'IPA dell'89% entro 2-4 ore successive dalla dose, e mantenuto tra 2 e 8 ore. Il 90% dei pazienti presentava un'IPA finale >70% entro 2 ore dopo la dose.

##### *Reversibilità dell'azione (Offset)*

Se una procedura CABG è stata pianificata, il rischio di sanguinamento con ticagrelor è aumentato rispetto a clopidogrel quando interrotto meno di 96 ore prima dell'intervento.

##### *Dati relativi al cambio di terapia*

Il passaggio da clopidogrel a ticagrelor risulta in un aumento assoluto dell'IPA del 26,4%, mentre il passaggio da ticagrelor a clopidogrel risulta in una diminuzione assoluta dell'IPA pari al 24,5%. I pazienti possono passare dalla terapia con clopidogrel a quella con ticagrelor senza interruzione dell'effetto antiplastrinico (vedere paragrafo 4.2).

#### Efficacia e sicurezza clinica

Lo studio PLATO ha incluso 18.624 pazienti che si presentavano entro 24 ore dall'insorgenza dei sintomi di angina instabile (UA), infarto miocardico senza innalzamento del tratto ST (NSTEMI) o infarto miocardico con innalzamento del tratto ST (STEMI), ed erano stati inizialmente trattati farmacologicamente o con intervento coronarico percutaneo (PCI) o con impianto di bypass aorto-coronarico (CABG) (vedere paragrafo 4.1).

A parità di dose giornaliera di ASA, ticagrelor 90 mg due volte al giorno è risultato superiore a clopidogrel 75 mg/die nella prevenzione dell'endpoint composito di morte per cause cardiovascolari [CV], infarto miocardico [MI] o ictus, con la differenza guidata dalla riduzione di morti CV e MI. I pazienti ricevevano una dose da carico di clopidogrel da 300 mg (era possibile una dose da 600 mg in caso di PCI) oppure di ticagrelor da 180 mg.

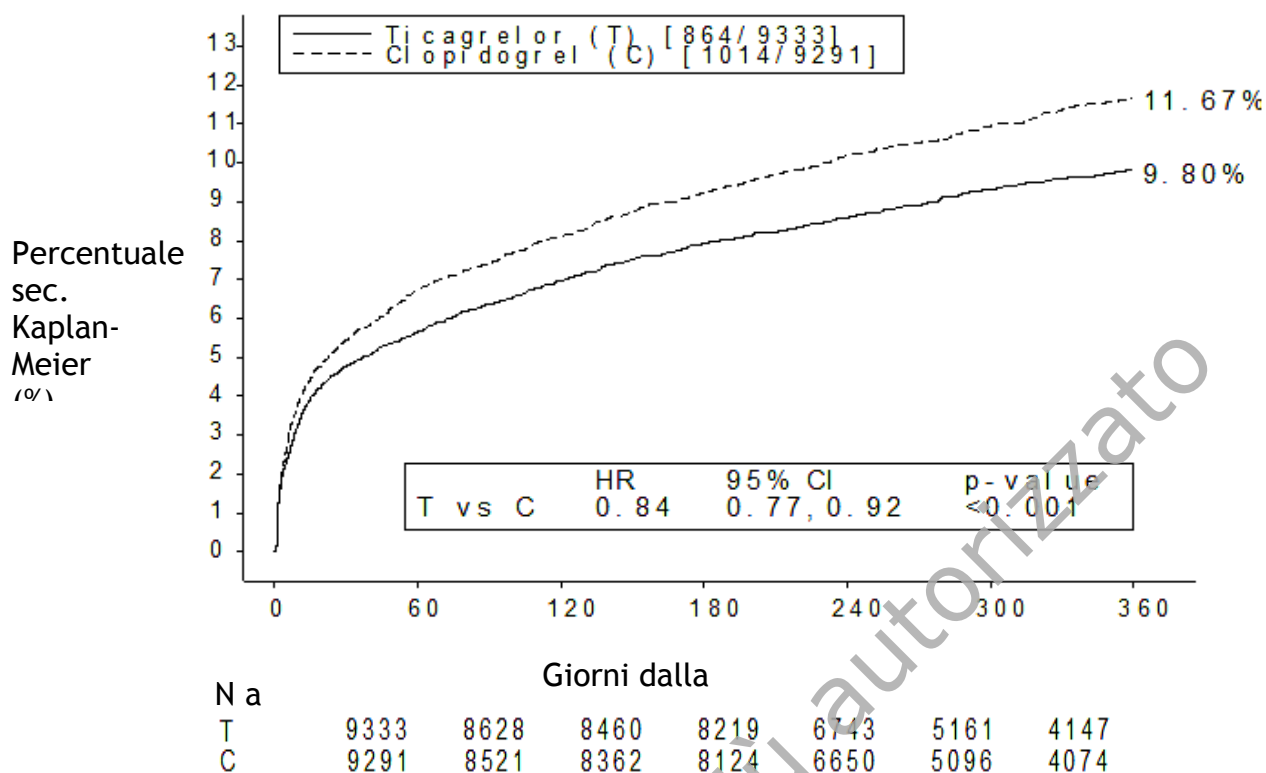
Il risultato è stato raggiunto precocemente (Riduzione del Rischio Assoluto [ARR] 0,6% e Riduzione del Rischio Relativo [RRR] del 12% a 30 giorni), con un effetto del trattamento che si è mantenuto costante nei 12 mesi, ottenendo un'ARR dell'1,9% all'anno ed una RRR del 16%. Questi dati suggeriscono che è opportuno trattare i pazienti con ticagrelor fino a 12 mesi (vedere paragrafo 4.2). Il trattamento di 54 pazienti affetti da SCA con ticagrelor invece che con clopidogrel eviterebbe l'insorgenza di 1 evento aterotrombotico; il trattamento di 91 pazienti eviterebbe 1 morte CV (vedere Figura 1 e Tabella 3).

L'effetto del trattamento con ticagrelor rispetto a clopidogrel risulta coerente in tutti i sottogruppi di pazienti suddivisi per caratteristiche comprendenti peso, sesso, anamnesi di diabete mellito, attacco ischemico transitorio o ictus non emorragico, rivascolarizzazione, terapie concomitanti comprendenti eparine, inibitori GpIIb/IIIa ed inibitori della pompa protonica (vedere paragrafo 4.5), diagnosi finale dell'evento (STEMI, NSTEMI o UA) e percorso di trattamento assegnato alla randomizzazione (invasivo o medico).

È stata osservata un'interazione debolmente significativa fra il trattamento e la regione geografica, per cui l'Hazard Ratio (HR) per l'endpoint primario favorisce ticagrelor nel resto del mondo, mentre favorisce clopidogrel in Nord America, che rappresenta approssimativamente il 10% della popolazione globale studiata (valore di  $p$  dell'interazione=0,045).

Analisi esplorative suggeriscono una possibile associazione con la dose di ASA, dal momento che è stata osservata un'efficacia ridotta con ticagrelor associata a dosi crescenti di ASA. La dose cronica giornaliera di ASA, somministrato insieme a Posa, deve essere compresa tra 75 e 150 mg (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

La Figura 1 mostra la stima del rischio di prima insorgenza di qualsiasi evento valutato nell'endpoint composito di efficacia.



**Figura 1 – Tempo alla prima insorgenza di morte CV, IM e Ictus (PLATO)**

Possia ha ridotto l'insorgenza dell'endpoint composito primario rispetto al clopidogrel in entrambe le popolazioni UA/NSTEMI e STEMI (Tabella 3).

**Tabella 3 –Esiti clinici nello studio PLATO**

|                                                                          | <b>Possia<br/>(% di<br/>pazienti con<br/>evento)<br/>N=9.333</b> | <b>Clopidogrel<br/>(% di<br/>pazienti con<br/>evento)<br/>N=9.291</b> | <b>ARR<sup>a</sup><br/>(%/anno)</b> | <b>RRR<sup>a</sup> (%)<br/>(95% CI)</b> | <b>P</b>            |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------|
| Morte CV, MI<br>(escluso MI silente)<br>o ictus                          | 9,3                                                              | 10,9                                                                  | 1,9                                 | 16 (8; 23)                              | 0,0003              |
| Intenzione di<br>trattamento<br>invasivo                                 | 8,5                                                              | 10,0                                                                  | 1,7                                 | 16 (6;25)                               | 0,0025              |
| Intenzione di<br>trattamento<br>medico                                   | 11,3                                                             | 13,2                                                                  | 2,3                                 | 15 (0,3;27)                             | 0,0444 <sup>d</sup> |
| Morte CV                                                                 | 3,8                                                              | 4,8                                                                   | 1,1                                 | 21 (9;31)                               | 0,0013              |
| MI (escluso MI<br>silente) <sup>b</sup>                                  | 5,4                                                              | 6,4                                                                   | 1,1                                 | 16 (5;25)                               | 0,0045              |
| Ictus                                                                    | 1,3                                                              | 1,1                                                                   | -0,2                                | -17 (-52;9)                             | 0,2249              |
| Mortalità per tutte le<br>cause, MI (escluso<br>MI silente) o ictus      | 9,7                                                              | 11,5                                                                  | 2,1                                 | 16 (8;23)                               | 0,0001              |
| Morte CV, MI<br>totale, ictus, SRI, RI,<br>TIA, o altri ATE <sup>c</sup> | 13,8                                                             | 15,7                                                                  | 2,1                                 | 12 (5;19)                               | 0,0006              |
| Mortalità per<br>tutte le cause                                          | 4,3                                                              | 5,4                                                                   | 1,4                                 | 22 (11;31)                              | 0,0003 <sup>d</sup> |
| Trombosi da<br>stent definita                                            | 1,2                                                              | 1,7                                                                   | 0,6                                 | 32 (8;49)                               | 0,0123 <sup>d</sup> |

<sup>a</sup>ARR = riduzione del rischio assoluto; RRR = riduzione del rischio relativo = (1-Hazard ratio) x 100%. Una RRR negativa indica un aumento del rischio relativo.

<sup>b</sup>escluso infarto miocardico silente.

<sup>c</sup>SRI = ischemia ricorrente severa; RI = ischemia ricorrente; TIA = attacco ischemico transitorio; ATE = evento aterotrombotico. Il MI totale comprende il MI silente, con data dell'evento fissata alla data della diagnosi.

<sup>d</sup>valore di significatività nominale; tutti gli altri valori sono formalmente statisticamente significativi in base a test gerarchico predefinito.

### Sottostudio Holter

Al fine di studiare l'insorgenza di pause ventricolari ed altri episodi di aritmia durante lo studio PLATO, gli sperimentatori hanno eseguito un monitoraggio Holter in un sottogruppo di quasi 3.000 pazienti, dei quali circa 2.000 disponevano di registrazioni relative sia alla fase acuta della Sindrome Coronarica Acuta, sia dopo un mese. La variabile primaria di interesse era rappresentata dall'insorgenza di pause ventricolari  $\geq 3$  secondi. Più pazienti hanno avuto pause ventricolari con ticagrelor (6,0%) che con clopidogrel (3,5%) nella fase acuta; e 2,2% e 1,6% rispettivamente dopo 1 mese (vedere paragrafo 4.4). L'aumento delle pause ventricolari nella fase acuta della SCA è stato più pronunciato nei pazienti trattati con ticagrelor con anamnesi di CHF (9,2% verso 5,4% nei pazienti senza anamnesi di CHF; per i pazienti trattati con clopidogrel, 4,0% nei pazienti con anamnesi di CHF verso 3,6% in quelli senza anamnesi di CHF). Questa differenza non è stata osservata dopo un mese: 2,0% verso 2,1% per i pazienti trattati con ticagrelor con e senza anamnesi di CHF rispettivamente; e 3,8% verso 1,4% con clopidogrel. Non sono state rilevate conseguenze cliniche avverse associate a questa differenza (comprese le applicazioni di pacemaker) in questa popolazione di pazienti.

### Sottostudio di genetica dello studio PLATO

La genotipizzazione di CYP2C19 e ABCB1 di 10.285 pazienti dello studio PLATO ha permesso di associare i risultati clinici dello studio con la distribuzione genotipica. La superiorità di ticagrelor nei confronti del clopidogrel nel ridurre gli eventi cardiovascolari maggiori non ha subito l'influenza del genotipo CYP2C19 o ABCB1 del paziente. Similmente ai dati complessivi dello studio PLATO, l'incidenza dei sanguinamenti Maggiori Totali secondo i criteri PLATO non differisce tra ticagrelor e clopidogrel, a prescindere dal genotipo CYP2C19 o ABCB1. L'incidenza dei sanguinamenti Maggiori Non correlati a CABG secondo PLATO era aumentata con ticagrelor rispetto a clopidogrel nei pazienti con uno o più alleli del CYP2C19 a funzione ridotta, ma simile a clopidogrel nei pazienti senza alleli a funzione ridotta.

#### Associazione composita di efficacia e sicurezza

L'associazione composita di efficacia e sicurezza (morte CV, IM, ictus, o sanguinamenti Totali Maggiori secondo i criteri PLATO) indica che il beneficio in termini di efficacia di Possia rispetto a clopidogrel non è annullato dagli eventi di sanguinamento Maggiore (ARR 1,4%; RRR 8%; HR 0,92;  $p=0,0257$ ) nei 12 mesi successivi alla SCA.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha concesso la deroga dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Possia in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nell'indicazione autorizzata (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Ticagrelor mostra una farmacocinetica lineare e l'esposizione al ticagrelor e al metabolita attivo (AR-C124910XX) sono approssimativamente proporzionali alla dose fino a 1.260 mg.

#### Assorbimento

L'assorbimento di ticagrelor è rapido, con un  $t_{max}$  medio di circa 1,5 ore. La formazione del maggiore metabolita circolante, AR-C124910XX (anch'esso attivo), derivato dal ticagrelor, è rapida, con un  $t_{max}$  medio di circa 2,5 ore. A seguito di somministrazione orale di 90 mg di ticagrelor in condizioni di digiuno, la  $C_{max}$  è pari a 529 ng/ml e l'AUC è 3.451 ng x h/ml. Il rapporto metabolita precursore è di 0,28 per la  $C_{max}$  e 0,42 per l'AUC.

La biodisponibilità assoluta media di ticagrelor è stata stimata essere del 36%. L'ingestione di un pasto ad alto contenuto di grassi ha causato un incremento del 21% dell'AUC del ticagrelor ed una riduzione del 22% della  $C_{max}$  del metabolita attivo, ma non ha prodotto effetti sulla  $C_{max}$  di ticagrelor, né sull'AUC del metabolita attivo. Queste lievi variazioni sono considerate di minima rilevanza clinica; pertanto, ticagrelor può essere somministrato sia durante che lontano dai pasti. Ticagrelor e il suo metabolita attivo sono substrati della P-gp.

#### Distribuzione

Il volume di distribuzione di ticagrelor allo stato stazionario è di 87,5 l. Ticagrelor ed il suo metabolita attivo sono largamente legati alle proteine plasmatiche (>99,0%).

#### Biotrasformazione

Il CYP3A4 è il principale enzima responsabile del metabolismo di ticagrelor e della formazione del metabolita attivo, e le loro interazioni con altri substrati del CYP3A variano dall'attivazione all'inibizione.

Il metabolita maggiore del ticagrelor è l' AR-C124910XX, dotato anch' esso di attività farmacologica, come dimostrato *in vitro* dal legame con il recettore piastrinico P2Y<sub>12</sub> dell' ADP. L' esposizione sistemica al metabolita attivo è pari a circa il 30-40% di quella osservata con il ticagrelor.

### Eliminazione

La via primaria di eliminazione del ticagrelor è rappresentata dal metabolismo epatico. Quando si somministra ticagrelor radiomarcato, il recupero medio di radioattività è di circa l' 84% (57,8% nelle feci, 26,5% nelle urine). Le quote recuperate sia di ticagrelor, sia del metabolita attivo, presenti nelle urine, erano inferiori all' 1% della dose.

La via primaria di eliminazione del metabolita attivo è verosimilmente la secrezione biliare. Il  $t_{1/2}$  medio era circa 7 ore per il ticagrelor e 8,5 ore per il metabolita attivo.

### Popolazioni speciali

#### *Pazienti anziani*

Esposizioni più elevate a ticagrelor (circa 25% sia per  $C_{max}$  sia per AUC) ed al metabolita attivo sono state osservate nei pazienti anziani ( $\geq 75$  anni) con SCA rispetto ai pazienti più giovani, **tramite un'analisi farmacocinetica di popolazione**. Queste differenze non sono considerate clinicamente significative (vedere paragrafo 4.2).

#### *Pazienti pediatriche*

Ticagrelor non è stato valutato nella popolazione pediatrica (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

#### *Sesso*

Esposizioni più elevate di ticagrelor e del metabolita attivo sono state osservate nelle donne rispetto agli uomini. Queste differenze non sono considerate clinicamente significative.

#### *Compromissione della funzionalità renale*

L' esposizione al ticagrelor ed al metabolita attivo è stata inferiore di circa il 20% nei pazienti con funzionalità renale gravemente compromessa (**clearance della creatinina  $< 30$  mL/min**) rispetto ai soggetti con normale funzione renale (vedere paragrafo 4.2).

#### *Compromissione della funzionalità epatica*

$C_{max}$  e AUC del ticagrelor sono state del 12% e del 23% maggiori nei pazienti con lieve compromissione della funzionalità epatica rispetto a un campione paragonabile di soggetti sani (vedere paragrafo 4.2). Ticagrelor non è stato studiato nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica moderata o grave, ed il suo utilizzo in questi pazienti è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### *Etnia*

I pazienti di discendenza asiatica mostrano una biodisponibilità media superiore del 39% rispetto ai pazienti caucasici. I pazienti autoidentificatisi come neri hanno mostrato una biodisponibilità di ticagrelor inferiore del 18% rispetto ai pazienti caucasici. Negli studi di farmacologia clinica, l' esposizione ( $C_{max}$  e AUC) a ticagrelor nei pazienti giapponesi è stata superiore di circa il 40% (20% dopo l' aggiustamento in funzione del peso corporeo) rispetto ai pazienti caucasici.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici di ticagrelor e del suo maggiore metabolita non hanno dimostrato un rischio inaccettabile di effetti avversi per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dose singola o a dosi ripetute e potenziale genotossico.

Irritazione gastrointestinale è stata osservata in diverse specie animali per livelli di esposizione clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 4.8).

Nei ratti femmina, ticagrelor ad alti dosaggi ha mostrato un aumento dell'incidenza di tumori uterini (adenocarcinomi) ed un aumento dell'incidenza di adenomi epatici. Il meccanismo di insorgenza dei tumori uterini è probabilmente correlato ad uno squilibrio ormonale che può portare alla formazione di tumori nei ratti. Il meccanismo alla base della formazione di adenomi epatici è probabilmente dovuto ad una induzione enzimatica epatica specifica dei roditori. Pertanto le osservazioni relative al potenziale cancerogeno sono considerate di improbabile rilevanza per l'uomo.

Nei ratti sono state osservate anomalie minori dello sviluppo ad una dose tossica per la madre (margine di sicurezza 5,1). Nei conigli sono stati osservati un lieve ritardo della maturità epatica e dello sviluppo scheletrico nei feti di madri esposte ad alte dosi, senza segni di tossicità materna (margine di sicurezza 4,5).

Studi nei ratti e nei conigli hanno mostrato tossicità riproduttiva, con lieve riduzione dell'aumento di peso corporeo della madre, ridotta vitalità neonatale e diminuzione del peso alla nascita, con ritardo nella crescita. Ticagrelor ha causato cicli irregolari (prevalentemente cicli più prolungati) nei ratti femmina, ma non ha provocato effetti sulla fertilità generale nei ratti maschio e femmina. Studi di farmacocinetica eseguiti con ticagrelor radiomarcato hanno mostrato che il composto progenitore ed i suoi metaboliti sono escreti nel latte dei ratti (vedere paragrafo 4.6).

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### *Nucleo*

Mannitolo (E421)

Calcio fosfato bibasico

Magnesio stearato (E470b)

Sodio amido glicolato

Idrossipropilcellulosa (E463)

#### *Rivestimento*

Talco

Titanio diossido (E171)

Ossido di ferro giallo (E172)

Polietileneglicole 400

Ipromellosa (E464)

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo prodotto medicinale non richiede condizioni speciali per la conservazione.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

- Blister (con i simboli sole/luna) trasparente in PVC-PVDC/Al da 10 compresse; astucci da 60 compresse (6 blister) e 180 compresse (18 blister).
- Blister calendarizzato (con i simboli sole/luna) trasparente in PVC-PVDC/Al da 14 compresse; astucci da 14 compresse (1 blister), 56 compresse (4 blister) e 168 compresse (12 blister).
- Blister perforato monodose trasparente in PVC-PVDC/Al da 10 compresse; astucci da 100x1 compresse (10 blister).

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB  
S-151 85  
Södertälje  
Svezia

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/10/656/001-006

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 3 dicembre 2010

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

o

AstraZeneca UK Limited  
Silk Road Business Park  
Macclesfield, Cheshire, SK 10 2NA  
Regno Unito

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sistema di farmacovigilanza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, presentato nel Modulo 1.8.1 dell'autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

Piano di gestione del Rischio (*Risk Management Plan*, RMP)

Il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività di farmacovigilanza descritte nel piano di farmacovigilanza, come concordato nel RMP presentato nel Modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in qualsiasi successivo aggiornamento del RMP approvato dal comitato per i medicinali per uso umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP).

In accordo con la linea guida dal CHMP sui "Sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano", il RMP aggiornato deve essere presentato contemporaneamente alla presentazione del successivo rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- Quando si ricevono nuove informazioni che possano avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore

- Entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)
  - Su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali EMA.
- 
- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Medicinale non più autorizzato

#### **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****ASTUCCIO CONTENENTE COMPRESSE RIVESTITE CON FILM da 90 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Possia 90 mg compresse rivestite con film  
ticagrelor

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 90 mg di ticagrelor

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 compresse rivestite con film  
56 compresse rivestite con film  
60 compresse rivestite con film  
100x1 compresse rivestite con film  
168 compresse rivestite con film  
180 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB  
S-151 85  
Södertälje  
Svezia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/10/656/001 60 compresse rivestite con film  
EU/1/10/656/002 180 compresse rivestite con film  
EU/1/10/656/003 14 compresse rivestite con film  
EU/1/10/656/004 56 compresse rivestite con film  
EU/1/10/656/005 168 compresse rivestite con film  
EU/1/10/656/006 100x1 compresse rivestite con film

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

possia 90 mg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**  
**BLISTER MONODOSE PERFORATO (100X1 COMPRESSE)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Possia 90 mg compresse  
ticagrelor

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER (10 COMPRESSE)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Possia 90 mg compresse  
ticagrelor

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

Simbolo sole/luna

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER CALENDARIZZATO (14 COMPRESSE)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Possia 90 mg compresse  
ticagrelor

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO, CODICI DI DONAZIONE E DEL PRODOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

Lun Mar Mer Gio Ven Sab Dom  
Simbolo sole/luna

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Medicinale non più autorizzato

## **Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore**

### **Possia 90 mg compresse rivestite con film** ticagrelor

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Possia e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Possia
3. Come prendere Possia
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Possia
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è Possia e a che cosa serve**

##### **Che cos'è Possia**

Possia contiene il principio attivo chiamato ticagrelor, che appartiene ad un gruppo di farmaci chiamati antiaggreganti piastrinici.

##### **Come agisce Possia**

Possia agisce sulle cellule chiamate 'piastrine' (denominate anche trombociti). Queste cellule molto piccole del sangue aiutano ad arrestare il sanguinamento raggruppandosi insieme per chiudere i minuscoli fori nei vasi sanguigni recisi o danneggiati.

Tuttavia, le piastrine possono anche formare dei coaguli all'interno dei vasi sanguigni malati del cuore e del cervello. Questo può essere molto pericoloso, perché:

- il coagulo può interrompere completamente il rifornimento di sangue – ciò può causare un attacco cardiaco (infarto miocardico) o un ictus, oppure
- il coagulo può ostruire parzialmente i vasi sanguigni che irrorano il cuore – ciò riduce il flusso di sangue al cuore e può causare un dolore al petto che va e viene (chiamato 'angina instabile').

Possia aiuta a bloccare l'aggregazione delle piastrine. Questo riduce la possibilità di formazione di un coagulo sanguigno che può ridurre il flusso di sangue.

##### **A che cosa serve Possia**

L'uso di Possia è destinato solo ai pazienti adulti. Le è stato prescritto Possia perché ha avuto:

- un attacco di cuore, oppure
- angina instabile (angina o dolore al petto che non è ben controllato).

Possia riduce le possibilità che lei venga colpito da un altro attacco di cuore o da un ictus o che possa morire a causa di una malattia cardiaca o correlata ai vasi sanguigni.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Possia**

##### **Non prenda Possia se:**

- È allergico (ipersensibile) al ticagrelor o ad uno qualsiasi degli altri componenti di Possia (elencati al paragrafo 6).
- Ha un sanguinamento in atto o ha avuto recentemente un sanguinamento all' interno del corpo, come il sanguinamento dello stomaco o dell' intestino dovuto ad un' ulcera.
- Soffre di disturbi al fegato da moderati a gravi.
- Sta assumendo uno dei seguenti medicinali: ketoconazolo (usato per il trattamento delle infezioni fungine), claritromicina (usata per il trattamento delle infezioni batteriche), nefazodone (un antidepressivo), ritonavir e atazanavir (usati per trattare l'infezione da HIV e l'AIDS).
- Se ha avuto un ictus causato da un sanguinamento nel cervello.

Non prenda Possia se una delle situazioni sopra descritte la riguarda. Se non è sicuro, consulti il medico o il farmacista prima di prendere Possia.

### **Avvertenze e precauzioni**

Prima di prendere Possia, verifichi con il medico, il farmacista o il dentista se:

- Ha un rischio aumentato di sanguinamento a causa di:
  - una grave ferita recente
  - un intervento chirurgico recente (compreso intervento dentistico)
  - una malattia che interessa la coagulazione del sangue
- un recente sanguinamento dello stomaco o dell' intestino (ad es., dovuto a ulcera gastrica o a "polipi" del colon)
- Ha in programma un intervento chirurgico (compreso intervento dentistico) in qualsiasi momento durante l' assunzione di Possia. Questo perchè c' è un rischio aumentato di sanguinamento. Il medico potrebbe prescrivere l' interruzione dell' assunzione di Possia 7 giorni prima dell' intervento chirurgico.
- La sua frequenza cardiaca è insolitamente bassa (in genere inferiore a 60 battiti al minuto) e lei non ha già impiantato uno strumento che regola il ritmo del cuore (pacemaker).
- Soffre di asma o di un altro problema polmonare o di difficoltà respiratorie.
- Ha già avuto degli esami del sangue che mostravano una quantità di acido urico maggiore del normale.

Se una delle situazioni sopra descritte la riguarda (o se non ne è sicuro), si rivolga al medico, al farmacista o al dentista prima di prendere Possia.

### **Bambini**

Possia non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni.

### **Altri medicinali e Possia**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, inclusi i farmaci che lei acquista senza prescrizione medica, gli integratori alimentari ed i rimedi erboristici. Questo perché Possia può influenzare il modo di agire di alcuni medicinali, ed alcuni medicinali possono avere un effetto su Possia.

Informi il medico o il farmacista se sta prendendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- più di 40 mg al giorno di simvastatina o di lovastatina (farmaci usati per trattare il colesterolo alto)
- rifampicina (un antibiotico), fenitoina, carbamazepina e fenobarbitale (usati per controllare le crisi epilettiche), desametasone (usato nel trattamento delle condizioni infiammatorie ed autoimmuni), digossina (usata per trattare lo scompenso cardiaco), ciclosporina (usata per abbassare le difese dell' organismo), chinidina e diltiazem (usati nel trattamento del ritmo cardiaco anormale), beta bloccanti e verapamil (usati per trattare la pressione sanguigna elevata).

In particolare, informi il medico o il farmacista se sta prendendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali che aumentano il rischio di sanguinamento:

- ‘anticoagulanti orali’ spesso definiti come ‘fluidificanti del sangue’, che comprendono il warfarin.
- farmaci antiinfiammatori non steroidei (abbreviati come FANS), usati spesso come antidolorifici, quali ibuprofene e naprossene.
- Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (abbreviati come SSRI) assunti come antidepressivi, come paroxetina, sertralina e citalopram.
- altri medicinali quali ketoconazolo (usato per trattare le infezioni fungine), claritromicina (usata per trattare le infezioni batteriche), nefazodone (un antidepressivo), ritonavir e atazanavir (usati per trattare l’infezione da HIV e l’AIDS), cisapride (usato per trattare il bruciore di stomaco) o gli alcaloidi dell’ergot (usati per il trattamento dell’emicrania e del mal di testa).

Inoltre, informi il suo medico che, poichè sta assumendo Possia, può avere un rischio aumentato di sanguinamento se il suo medico le prescrive fibrinolitici, chiamati spesso ‘trombolitici’ come streptochinasi o alteplasi.

### **Assunzione di Possia con cibi e bevande**

Può prendere Possia durante o lontano dai pasti.

### **Gravidanza e allattamento**

L’uso di Possia non è raccomandato se è in gravidanza o ritiene di poterlo essere. Le donne devono usare appropriati metodi contraccettivi per evitare gravidanze durante l’assunzione di questo medicinale. Si rivolga al medico prima di prendere Possia se sta allattando al seno. Il medico discuterà con lei i benefici ed i rischi del trattamento con Possia durante questo periodo.

Se è in gravidanza o sta allattando, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

E’ improbabile che Possia possa influenzare la sua capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari.

## **3. Come prendere Possia**

Prenda sempre questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

### **Quanto Possia prendere**

- La dose iniziale è di due compresse in una volta (dose da carico di 180 mg). Questa dose le verrà normalmente somministrata in ospedale.
- Dopo questa dose iniziale, la dose abituale è di una compressa da 90 mg due volte al giorno fino a 12 mesi, a meno che il suo medico non le dica diversamente. Prenda Possia circa alla stessa ora ogni giorno (per esempio, una compressa la mattina ed una la sera).

Il medico generalmente le dirà di prendere anche l’acido acetilsalicilico. Questa è una sostanza presente in molti medicinali usati per prevenire la coagulazione del sangue. Il medico le indicherà quanto assumerne (generalmente tra 75 e 150 mg al giorno).

### **Come prendere Possia**

- Può prendere la compressa durante o lontano dai pasti.

- Può controllare quando ha preso l'ultima compressa di Possia, guardando sul blister. C'è un sole (per la mattina) e una luna (per la sera). Questo le dirà se ha preso la dose.

### **Se prende più Possia di quanto deve**

Se ha preso più Possia di quanto avrebbe dovuto, si rivolga al medico o si rechi all'ospedale immediatamente. Porti la confezione del medicinale con sé. Potrebbe essere a rischio aumentato di sanguinamento.

### **Se dimentica di prendere Possia**

- Se dimentica di prendere una dose, prenda la dose successiva come al solito.
- Non prenda una dose doppia (due dosi nello stesso tempo) per compensare la dose dimenticata.

### **Se interrompe il trattamento con Possia**

Non smetta di prendere Possia senza prima parlarne con il medico. Prenda Possia regolarmente e fino a quando il suo medico glielo prescrive. Se interrompe l'assunzione di Possia, ciò può aumentare le possibilità che lei abbia un altro attacco di cuore o un ictus, o che possa morire a causa di una malattia correlata a problemi cardiaci o dei vasi sanguigni.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Possia, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

I seguenti effetti indesiderati possono manifestarsi con questo medicinale:

La frequenza dei possibili effetti indesiderati elencati di seguito, è definita usando la seguente convenzione: comune (si manifesta da 1 a 10 soggetti su 100); non comune (si manifesta da 1 a 10 soggetti su 1.000); raro (si manifesta da 1 a 10 soggetti su 10.000)

Si rivolga immediatamente ad un medico se nota uno dei seguenti sintomi - potrebbe aver bisogno di cure mediche urgenti:

- **Segni di un ictus, quali:**
  - improvviso intorpidimento o debolezza di braccia, gambe o viso, soprattutto se solo da un lato del corpo
  - improvvisa confusione, difficoltà a parlare o capire gli altri
  - improvvisa difficoltà a camminare o perdita di equilibrio o coordinazione
  - improvvisa sensazione di vertigine o improvviso ed intenso mal di testa senza causa nota

Questi sono segni tipici di un tipo di ictus causato da sanguinamento nel cervello, un evento non comune.

- **Sanguinamento** - alcuni sanguinamenti sono eventi comuni. Tuttavia un sanguinamento grave non è un evento comune, ma può essere pericoloso per la vita del paziente. Diversi tipi di sanguinamenti possono risultare aumentati, quali ad esempio:
  - perdita di sangue dal naso (comune)
  - presenza di sangue nelle urine (non comune)
  - produzione di feci nere o presenza di sangue nelle feci (comune)
  - sanguinamento negli occhi (non comune)
  - emissione di sangue tramite tosse o vomito (non comune)
  - sanguinamento vaginale più intenso o che si verifica in momenti diversi dal normale sanguinamento del ciclo (mestruale) (non comune)

- sanguinamento a seguito di interventi chirurgici, tagli o ferite, più abbondante del normale (comune)
- sanguinamento dalle pareti dello stomaco (ulcera) (non comune).
- sanguinamento dalle gengive (non comune)
- sangue nelle orecchie (raro)
- sanguinamento interno (raro)
- sanguinamento all'interno delle articolazioni con conseguente gonfiore e dolore (raro)

**Contatti il medico se nota uno dei seguenti sintomi:**

- **Sensazione di mancanza di fiato** – questo evento è comune. Può essere dovuto alla sua malattia di cuore o ad un'altra causa, o potrebbe rappresentare un effetto indesiderato di Possia. Se la sua sensazione di affanno peggiora o perdura nel tempo, informi il medico. Il suo medico deciderà se sia necessario un trattamento oppure procedere con ulteriori accertamenti.

**Altri possibili effetti indesiderati**

**Comune (si manifestano da 1 a 10 soggetti su 100)**

- Formazione di lividi

**Non comune (si manifestano da 1 a 10 soggetti su 1.000)**

- Reazione allergica – rash, prurito, o gonfiore del viso o delle labbra/lingua possono essere segni di una reazione allergica (vedere paragrafo 2: Cosa deve sapere prima di prendere Possia)
- Mal di testa
- Sensazione di vertigine o come se la stanza girasse
- Dolore addominale
- Diarrea o indigestione
- Sensazione o stato di malessere
- Eruzione cutanea
- Prurito
- Infiammazione dello stomaco (gastrite)

**Raro (si manifestano da 1 a 10 soggetti su 10.000)**

- Costipazione
- Sensazione di formicolio
- Confusione

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista, ma non interrompa l'assunzione di Possia fino a quando non avrà parlato con loro.

**5. Come conservare Possia**

Tenere questo medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sull'astuccio dopo l'abbreviazione EXP/SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

**6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

**Cosa contiene Possia**

- Il principio attivo è ticagrelor. Ogni compressa rivestita con film contiene 90 mg di ticagrelor.

- Gli altri componenti sono:

*Nucleo della compressa:* mannitolo (E421), calcio fosfato bibasico, sodio amido glicolato, idrossipropilcellulosa (E463), magnesio stearato (E470b)

*Rivestimento della compressa:* ipromellosa (E464), titanio diossido (E171), talco, polietilenglicole 400 e ossido di ferro giallo (E172).

### **Descrizione dell'aspetto di Possia e contenuto della confezione**

Compressa rivestita con film (compressa): le compresse sono rotonde, biconvesse, di colore giallo, rivestite con film, con impresso '90' sopra una 'T' su un lato.

Possia è disponibile in:

- blister standard (con i simboli sole/luna) in astucci da 60 e 180 compresse
- blister calendarizzato (con i simboli sole/luna) in astucci da 14, 56 e 168 compresse
- blister perforati in un astuccio da 100x1 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e Produttore**

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

AstraZeneca AB  
S-151 85  
Södertälje  
Svezia

**Produttore:**

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-151 85  
Södertälje  
Svezia

**Produttore:**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **България**

#### **Magyarország**

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

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: +372 654-9 6.00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ : + 30 2 10-68-71-500

**Polska**

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

**España**

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

**Portugal**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: + 33 1 41 29 40 00

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: + 40 21 317 60 41

**Ireland**

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd  
Tel: + 353 1-609 7100

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: + 386 1 51 35 600

**Island**

Vistor 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 Λτδ  
Τηλ : +357 22490305

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**Latvija**

SIA AstraZenecaLatvijā  
Tel: + 371 67377-100

**United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: + 44 1582 836 836

**Lietuva**

UAB AstraZeneca

Tel: +370 5 2660550

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicinale non più autorizzato