

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Possia 90 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 90 mg ticagrelor.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Ronde, biconvexe, gele tabletten, aan één zijde gemarkeerd met '90' boven 'T' en een effen andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Possia, in combinatie met acetylsalicylzuur (ASA) is geïndiceerd voor de preventie van atherotrombotische voorvallen bij volwassen patiënten met Acuut Coronair Syndroom (instabiele angina, myocardinfarct zonder ST-segmentelevatie, [NSTEMI] of myocardinfarct met ST-segmentelevatie [STEMI]), met inbegrip van medicamenteus behandelde patiënten en patiënten die een percutane coronaire interventie (PCI) of coronair artery bypass grafting (CABG) ondergaan.

Voor aanvullende informatie, zie rubriek 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De behandeling met Possia dient gestart te worden met een eenmalige oplaaddosis van 180 mg (twee tabletten van 90 mg) en daarna te worden voortgezet met 90 mg, tweemaal daags.

Patiënten die Possia gebruiken, dienen ook dagelijks acetylsalicylzuur (ASA) te gebruiken, tenzij dit nadrukkelijk is gecontra-indiceerd. Na een aanvangsdosis ASA, dient Possia te worden gebruikt in combinatie met een onderhoudsdosering ASA van 75 mg tot 150 mg (zie rubriek 5.1).

Het wordt geadviseerd om de behandeling tot 12 maanden voort te zetten, tenzij een onderbreking van de therapie met Possia klinisch is geïndiceerd (zie rubriek 5.1). De ervaring met behandeling langer dan 12 maanden is beperkt.

Bij patiënten met Acuut Coronair Syndroom (ACS) kan vroegtijdige beëindiging van de plaatjesaggregatieremmende therapie, inclusief Possia, resulteren in een verhoogd risico op cardiovasculaire dood of een myocardinfarct als gevolg van de onderliggende ziekte. Daarom dient vroegtijdig beëindigen van de behandeling vermeden te worden.

Onderbrekingen in de therapie dienen eveneens vermeden te worden. Patiënten die een dosis Possia zijn vergeten, dienen slechts één 90 mg tablet (de volgende dosis) te nemen op het eerstvolgende vaste tijdstip.

Patiënten die worden behandeld met clopidogrel kunnen indien nodig, direct worden omgezet naar Possia (zie rubriek 5.1). Het switchen van prasugrel naar Possia is niet onderzocht.

Bijzondere patiëntengroepen

Oudere patiënten

Er is geen aangepaste dosering nodig bij ouderen (zie rubriek 5.2).

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Er is geen aangepaste dosering nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar over de behandeling van nierdialysepatiënten, daarom wordt het gebruik van Possia afgeraden bij deze patiënten.

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Er is geen aangepaste dosering nodig bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie. Possia is niet onderzocht bij patiënten met een matig of ernstig verminderde leverfunctie. Het gebruik is daarom gecontra-indiceerd bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Possia bij de goedgekeurde indicatie zijn niet vastgesteld bij kinderen onder de 18 jaar. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik. Possia kan worden ingenomen met of zonder voedsel.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen (zie rubriek 4.8).
- Actieve pathologische bloedingen.
- Voorgeschiedenis van intracraniale bloedingen (zie rubriek 4.8).
- Matig tot ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.2).
- Gelijktijdig gebruik van ticagrelor met sterke CYP3A4 remmers (zoals bijv. ketoconazol, clarithromycine, nefazodon, ritonavir en atazanavir) is gecontra-indiceerd. Gelijktijdig gebruik kan leiden tot een aanmerkelijk verhoogde blootstelling aan ticagrelor (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Kans op bloedingen

De voornaamste exclusiecriteria van de fase 3 PLATO studie ([PLATelet Inhibition and Patient Outcomes], 18 624 patiënten) waren: verhoogd risico op bloedingen, klinisch relevante trombocytopenie of anemie, een voorgeschiedenis van intracraniale bloedingen, gastro-intestinale bloedingen in de voorafgaande 6 maanden of majeure chirurgische ingrepen in de voorafgaande 30 dagen. Patiënten met een acuut coronair syndroom, behandeld met Possia en ASA vertoonden een verhoogd risico op 'non-CABG major' bloedingen en meer algemeen een verhoogd risico op bloedingen die medische interventie vereisen ('Major + Minor PLATO' bloedingen, maar geen fatale of levensbedreigende bloedingen (zie rubriek 4.8)).

Daarom dient het gebruik van Possia bij patiënten met een verhoogd risico op bloedingen te worden afgewogen tegen de voordelen van de preventie van atherotrombotische voorvallen. Indien klinisch geïndiceerd, dient Possia met de nodige voorzichtigheid te worden gebruikt bij de volgende patiëntengroepen:

- patiënten met een verhoogd risico op bloedingen (bijvoorbeeld ten gevolge van recent trauma, recente chirurgie, stollingsstoornissen, bestaande of recente gastro-intestinale bloeding). Het gebruik van Possia is gecontra-indiceerd bij patiënten met actieve pathologische bloedingen, bij

patiënten met een voorgeschiedenis van intracraniale bloedingen en bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.3).

- patiënten die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen die het risico op bloedingen kunnen verhogen (bijvoorbeeld niet steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAIDs), orale anticoagulantia en/of fibrinolytica) 24 uur voorafgaand aan de toediening van Possia.

Er zijn geen gegevens bekend over een eventueel hemostatisch voordeel van plaatjestransfusie; circulerend Possia kan mogelijk de getransfuseerde plaatjes remmen. Aangezien gelijktijdige toediening van Possia met desmopressine de (gestandaardiseerde) bloedingstijd niet deed afnemen, is het onwaarschijnlijk dat desmopressine effectief is bij de behandeling van klinische bloedingen (zie rubriek 4.5).

Behandeling met antifibrinolytica (aminocapronzuur of tranexaminezuur) en/of recombinant factor VIIa kan de hemostase mogelijk verbeteren. De behandeling met Possia kan worden hervat nadat de oorzaak van de bloeding is geïdentificeerd en onder controle is.

Chirurgie

Patiënten dienen te worden geïnstrueerd dat zij (tand-)artsen informeren dat zij Possia gebruiken, voordat enige chirurgische ingreep wordt ingeroosterd of voordat een nieuw geneesmiddel wordt gebruikt.

De PLATO studie laat zien dat patiënten die CABG (coronary artery bypass grafting) ondergaan vaker een bloeding krijgen met Possia dan met clopidogrel wanneer de therapie 1 dag voor de ingreep wordt gestopt. Wanneer de therapie twee of meer dagen voor de ingreep wordt gestopt, komen ernstige bloedingen even vaak voor met Possia als met clopidogrel (zie rubriek 4.8). Wanneer een patiënt electieve chirurgie moet ondergaan, waarbij het plaatjesaggregatieremmend effect niet gewenst is, dan dient de behandeling met Possia 7 dagen voorafgaand aan de chirurgische ingreep te worden gestopt (zie rubriek 5.1).

Patiënten met een verhoogd risico op bradycardie

Tengevolge van de waarneming van voornamelijk asymptomatische ventriculaire pauzes in een eerder uitgevoerde klinische studie werden patiënten met een verhoogd risico op bradycardie (bijvoorbeeld patiënten zonder pacemaker met sick sinus syndroom, 2^e of 3^e graad AV-block of bradycardie gerelateerde syncope) uitgesloten van de PLATO hoofdstudie naar de veiligheid en werkzaamheid van Possia. Om deze reden is er beperkte klinische ervaring opgedaan bij deze patiënten en dient voorzichtigheid in acht genomen te worden (zie rubriek 5.1).

Bovendien dient Possia met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met geneesmiddelen die bradycardie veroorzaken. Tijdens de PLATO studie zijn echter geen klinisch relevante bijwerkingen waargenomen bij gelijktijdig gebruik met middelen die bradycardie veroorzaken (bijvoorbeeld 96% bètablokkers, 33% calciumkanaalblokkers diltiazem en verapamil, en 4% digoxine) (zie rubriek 4.5).

Tijdens de Holter substudie in PLATO, werden gedurende de acute fase van het acuut coronair syndroom (ACS) vaker ventriculaire pauzes ≥ 3 seconden waargenomen bij ticagrelor-patiënten dan bij clopidogrel-patiënten. De toename van deze ventriculaire pauzes met ticagrelor was groter bij patiënten met chronisch hartfalen (CHF) dan bij de gehele studiepopulatie tijdens de acute fase van ACS, met de uitzondering van 1 maand met ticagrelor of in vergelijking met clopidogrel. Er werden in deze patiëntenpopulatie geen ongewenste klinische gevolgen waargenomen van deze onbalans (inclusief syncope of het inbrengen van een pacemaker) (zie rubriek 5.1).

Dyspneu

Dyspneu wordt waargenomen bij 13,8 % van de patiënten die worden behandeld met Possia en bij 7,8% van de patiënten die worden behandeld met clopidogrel. In 2,2% van de patiënten waren onderzoekers overtuigd van een causale relatie tussen het gebruik van Possia en dyspneu. De waargenomen dyspneu is veelal mild tot matig in intensiteit en van voorbijgaande aard zonder dat hiervoor de behandeling hoeft te worden onderbroken. Patiënten met astma/COPD hebben mogelijk

een verhoogd absoluut risico op dyspneu met Possia (zie rubriek 4.8). Ticagrelor dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij astma en/of COPD patiënten. Het mechanisme is nog niet opgehelderd. Wanneer een patiënt nieuwe, verlengde of verslechterende dyspneu ontwikkelt, dient dit uitvoerig te worden onderzocht en indien nodig moet de behandeling met Possia worden gestopt.

Creatinineverhogingen

Creatininespiegels kunnen verhoogd zijn gedurende de behandeling met Possia (zie rubriek 4.8). Het mechanisme hiervan is nog niet opgehelderd. De nierfunctie dient een maand na aanvang van de behandeling te worden gecontroleerd, en hierna op routinematig bepaalde tijdstippen. Bijzondere aandacht is vereist bij patiënten ouder dan 75 jaar, patiënten met een matig tot ernstig verminderde nierfunctie en bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met een angiotensinereceptorblokker (ARB).

Urinezuurverhogingen

Tijdens de PLATO studie werd bij ticagrelor patiënten een hoger risico waargenomen op hyperurikemie, dan bij patiënten die clopidogrel ontvingen (zie rubriek 4.8). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hyperurikemie in de voorgeschiedenis en bij patiënten met jicht. Uit voorzorg wordt het gebruik van ticagrelor afgeraden bij patiënten met urinezuur nefropathie.

Overig

Tijdens de PLATO studie werd een relatie waargenomen tussen de onderhoudsdosering ASA en de relatieve werkzaamheid van ticagrelor ten opzichte van clopidogrel. Gebaseerd op deze observatie wordt het afgeraden om Possia gelijktijdig te gebruiken met een hoge onderhoudsdosering ASA (>300 mg) (zie rubriek 5.1).

De gelijktijdige inname van Possia met sterke CYP3A4 remmers (zoals ketoconazol, clarithromycine, nefazodon, ritonavir en atazanavir) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3 en 4.5), aangezien gelijktijdig gebruik kan leiden tot een substantieel verhoogde blootstelling aan Possia (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van ticagrelor met sterke CYP3A4 inductoren (bijvoorbeeld rifampicine, dexamethason, fenytoïne, carbamazepine en fenobarbital) wordt afgeraden, aangezien dit kan leiden tot een verminderde blootstelling en werkzaamheid van ticagrelor (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van Possia met substraten van CYP3A4 met een smalle therapeutische bandbreedte (zoals cisapride en ergot alkaloiden) wordt afgeraden, aangezien ticagrelor de blootstelling aan deze geneesmiddelen kan vergroten (zie rubriek 4.5). Gelijktijdig gebruik van Possia en simvastatine of lovastatine in doseringen groter dan 40 mg, wordt afgeraden (zie rubriek 4.5).

Wanneer het gebruik van Possia wordt gecombineerd met digoxine, wordt een strikte klinische controle geadviseerd (zie rubriek 4.5).

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gelijktijdig gebruik van Possia en sterke P-glycoproteïne (P-gp) remmers (zoals verapamil, kinidine, ciclosporine) die mogelijk de blootstelling aan ticagrelor kunnen vergroten. Wanneer gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, dient dit met de nodige voorzichtigheid te gebeuren (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ticagrelor is voornamelijk een substraat voor CYP3A4 en een lichte remmer van CYP3A4. Ticagrelor is eveneens een substraat voor P-gp, een zwakke P-gp remmer en verhoogt mogelijk de blootstelling aan andere P-gp substraten.

Effecten van andere geneesmiddelen op Possia

*Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4
CYP3A4 remmers*

- Sterke CYP3A4 remmers – Gelijktijdig gebruik van ketoconazol en ticagrelor verhoogde de C_{max} en AUC van ticagrelor met respectievelijk een factor 2,4 en 7,3. De C_{max} en AUC van de actieve metaboliet werden gereduceerd met respectievelijk 89% en 56%. Van andere sterke CYP3A4 remmers (clarithromycine, nefazodon, ritonavir en atazanavir) wordt een vergelijkbaar effect verwacht en gelijktijdig gebruik met Possia is gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4).
- Matige CYP3A4 remmers- Gelijktijdig gebruik van diltiazem met ticagrelor verhoogde de C_{max} van ticagrelor met 69% en de AUC met een factor 2,7. De C_{max} van de actieve metaboliet nam af met 38% en de AUC bleef onveranderd. Er werd geen effect van ticagrelor waargenomen op de plasmaspiegels van diltiazem. Van andere matige CYP3A4 remmers (bijvoorbeeld amprenavir, aprepitant, erythromycine en fluconazol) wordt een vergelijkbaar effect verwacht en deze kunnen eveneens gelijktijdig worden gebruikt met Possia.

CYP3A4 inductoren

Gelijktijdig gebruik van rifampicine met ticagrelor deed de C_{max} en AUC van ticagrelor afnemen met respectievelijk 73% en 86%. De C_{max} van de actieve metaboliet bleef onveranderd en de AUC nam af met 46%. Van andere CYP3A4 inductoren (bijvoorbeeld dexamethason, fenytoïne, carbamazepine en fenobarbital) wordt eveneens verwacht dat ze de blootstelling aan Possia doen afnemen. Bij gelijktijdig gebruik van ticagrelor en sterke CYP3A4 inductoren wordt mogelijk de blootstelling en werkzaamheid van ticagrelor verminderd (zie rubriek 4.4).

Overige

Klinische farmacologische interactiestudies lieten zien dat gelijktijdig gebruik van ticagrelor met heparine, enoxaparine en ASA of desmopressine geen invloed heeft op de farmacokinetiek van ticagrelor en ook niet op de actieve metaboliet of op de ADP-geïnduceerde plaatjesaggregatie ten opzichte van ticagrelor alleen. Indien klinisch noodzakelijk moeten geneesmiddelen die ingrijpen op de hemostase met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt in combinatie met Possia (zie rubriek 4.4).

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gelijktijdig gebruik van Possia met sterke P-glycoproteïne (P-gp) remmers (zoals verapamil, kinidine, ciclosporine) die mogelijk de blootstelling aan ticagrelor kunnen vergroten. Wanneer gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, dient dit met de nodige voorzichtigheid te gebeuren (zie rubriek 4.4).

Het effect van Possia op andere geneesmiddelen

Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4.

- *Simvastatine* - Bij gelijktijdig gebruik van ticagrelor en simvastatine werd een verhoging van 81% en 56% waargenomen, voor respectievelijk de C_{max} en AUC van simvastatine. Met betrekking tot simvastatinezuur werden verhogingen van 64% (C_{max}) en 52% (AUC) waargenomen, met enkele individuele gevallen waar twee- tot drievoudige toenames werden waargenomen. Gebruik van ticagrelor in combinatie met simvastatine doseringen hoger dan 40 mg per dag, kunnen bijwerkingen van simvastatine veroorzaken en dit risico moet worden afgewogen tegen de potentiële voordelen. Er is geen effect waargenomen van simvastatine op de ticagrelor plasmaspiegels. Possia heeft mogelijk een vergelijkbaar effect op lovastatine. Gelijktijdig gebruik van Possia met doseringen groter dan 40 mg simvastatine of lovastatine wordt afgeraden (zie rubriek 4.4).
- *Atorvastatine* – Gelijktijdig gebruik van ticagrelor met atorvastatine deed de C_{max} en AUC van atorvastatinezuur toenemen met respectievelijk 23% en 36%. Vergelijkbare toenames werden waargenomen voor alle atorvastatinezuurmetabolieten. Deze toenames worden klinisch niet significant beschouwd.
- Een vergelijkbaar effect op andere statines die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 kan niet worden uitgesloten. Een groot gedeelte van de patiënten die tijdens de PLATO studie ticagrelor ontving, gebruikte ook statines, zonder aanleiding tot bezorgdheid ten aanzien van de statine veiligheid bij 93% van het PLATO cohort.

Ticagrelor is een matige CYP3A4 remmer. Gelijktijdig gebruik van Possia en substraten van CYP3A4 met een smalle therapeutische bandbreedte (zoals cisapride en ergot alkaloiden) wordt afgeraden, aangezien Possia de beschikbaarheid van deze geneesmiddelen kan verhogen (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2C9

Bij gelijktijdig gebruik van Possia en tolbutamide werden geen veranderingen waargenomen in de plasmaspiegels van de twee geneesmiddelen. Dit suggereert dat ticagrelor geen remmende werking heeft op CYP2C9 en dat het onwaarschijnlijk is dat ticagrelor een effect heeft op geneesmiddelen die via dit enzymstelsel worden gemetaboliseerd, zoals warfarine en tolbutamide.

Orale anticonceptiva

Gelijktijdig gebruik van Possia met levonorgestrel en ethinyl-estradiol deed de blootstelling aan ethinyl-estradiol toenemen met circa 20%. Er werd echter geen effect waargenomen op de farmacokinetiek van levonorgestrel. Een klinisch relevant effect op de werkzaamheid van orale anticonceptiva is niet te verwachten wanneer levonorgestrel en ethinyl-estradiol gelijktijdig worden gebruikt met Possia.

P-glycoproteïne (P-gp) substraten (inclusief digoxine en ciclosporine)

Gelijktijdige toediening met Possia deed de C_{max} en AUC van digoxine toenemen met respectievelijk 75% en 28%. De gemiddelde digoxine spiegels namen ongeveer 30% toe bij gelijktijdig gebruik van ticagrelor, in enkele individuele gevallen werd een maximale toename van een factor 2 waargenomen. De C_{max} en AUC van ticagrelor en de actieve metaboliet werden niet beïnvloed door de aanwezigheid van digoxine of ciclosporine. Het wordt aanbevolen om de plasmaspiegels te controleren bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met een smalle, P-gp afhankelijke therapeutische bandbreedte (zoals digoxine of ciclosporine) (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

Geneesmiddelen die bradycardie veroorzaken

Gezien de waarnemingen van vooral asymptomatische ventriculaire pauzes en bradycardie, dient Possia met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met geneesmiddelen die bradycardie veroorzaken (zie rubriek 4.4). Tijdens de PLATO studie zijn echter geen klinisch relevante bijwerkingen waargenomen bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die bradycardie veroorzaken (bijvoorbeeld 96% bètablokkers, 33% calciumkanaalblokkers diltiazem en verapamil, en 4% digoxine).

Tijdens de PLATO studie werd Possia vaak gecombineerd met langdurig gebruik van: ASA, protonpompremmers, statinen, bètablokkers, ACE-remmers en angiotensinereceptorblokkers, zoals benodigd voor bijkomende aandoeningen. Possia werd ook vaak gecombineerd met kortdurig gebruik van heparine, laag molecuulair gewicht heparinen, intraveneuze GpIIb/IIIa remmers (zie rubriek 5.1). Er werd geen bewijs gevonden voor klinisch relevante interacties met deze geneesmiddelen.

Gelijktijdig gebruik van Possia en heparine, enoxaparine of desmopressine heeft geen invloed op geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) en geactiveerde coagulatielijd (ACT) bepalingen of factor Xa bepalingen. Echter, als gevolg van eventuele farmacodynamische interacties moet de nodige voorzichtigheid in acht worden genomen bij gelijktijdig gebruik van Possia en geneesmiddelen die ingrijpen op de hemostase (zie rubriek 4.4).

Gezien de meldingen van afwijkende huidbloedingen bij SSRIs (zoals paroxetine, sertraline en citalopram), is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van SSRIs met Possia, aangezien het risico op bloedingen mogelijk wordt verhoogd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen

Vruchtbare vrouwen dienen doeltreffende anticonceptiemaatregelen te nemen om zwangerschap te

voorkomen tijdens de behandeling met Possia.

Zwangerschap

Er is een zeer beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over het gebruik van ticagrelor door zwangere vrouwen.

Dierproeven hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van Possia tijdens de zwangerschap wordt afgeraden.

Borstvoeding

Farmacodynamische/toxicologische studies met dieren hebben aangetoond dat zowel ticagrelor als de actieve metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk (zie rubriek 5.3). Een mogelijk risico voor de pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er zal besloten moeten worden om danwel te stoppen met het geven van borstvoeding, danwel om de behandeling met Possia te stoppen/niet te starten. Hierbij dient het voordeel van borstvoeding voor het kind te worden afgewogen tegen het belang van voortzetten van de therapie voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

Bij dieren, heeft ticagrelor geen invloed op de vruchtbaarheid van zowel mannen als vrouwen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De mogelijke invloed van Possia op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen is niet bestudeerd. Er is geen, of een verwaarloosbare invloed te verwachten.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van Possia bij patiënten met acuut coronair syndroom (UA, NSTEMI en STEMI) is onderzocht in de PLATO studie, een grote, fase 3, klinische studie ([PLATElet Inhibition and Patient Outcomes], 18.624 patiënten), waarin behandeling met Possia werd vergeleken met clopidogrel. De patiënten die hebben deelgenomen aan deze studie werden behandeld met acetylsalicylzuur (ASA) en andere standaardtherapieën met daarbij of Possia (oplaaddosis: 180 mg ticagrelor en een onderhoudsdosering van 90 mg, tweemaal daags) of clopidogrel (oplaaddosis: 300-600 mg en een onderhoudsdosering van 75 mg, éénmaal daags).

De meest frequent gemelde bijwerkingen van patiënten behandeld met ticagrelor zijn dyspneu, kneuzingen en neusbloedingen. Deze bijwerkingen traden vaker op dan in de groep patiënten die werd behandeld met clopidogrel.

Samenvatting van bijwerkingen in tabel

De volgende bijwerkingen werden waargenomen in studies met Possia (tabel 1).

De bijwerkingen zijn gerangschikt op basis van frequentie en systeem orgaan klasse. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), Zeer Zelden ($< 1/10.000$), Onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 – Bijwerkingen gerangschikt naar frequentie en systeem/orgaan klasse.

Systeem/Orgaan Klasse	Vaak	Soms	Zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Toename urinezuur ^a
Psychische stoornissen			Verwardheid

Systeem/Orgaan Klasse	Vaak	Soms	Zelden
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>		Intracraniale bloeding ^b , duizeligheid, hoofdpijn	Paresthesie
<i>Oogaandoeningen</i>		Oogbloeding (intraoculair, conjunctivaal, retinaal)	
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>			Oorbloeding, vertigo
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	Dyspneu ^c , Epistaxis	Hemoptoë	
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	Gastro-intestinale bloeding ^d ,	Hematemesis, gastro-intestinale ulcusbloeding ^e , hemorroïdale bloeding, gastritis, orale bloeding (inclusief bloedend tandvlees), overgeven, diarree, buikpijn, misselijkheid, dyspepsie.	Retroperitoneale bloeding, constipatie
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Huid- en onderhuidse bloeding ^f , blauwe plekken ^g	Uitslag, jeuk	
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>			Hemartrose [#]
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>		Urinewegbloeding ^h	
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>		Vaginaal bloedverlies (inclusief metrorrhagie)	
<i>Onderzoeken</i>			Verhoogd creatinine in bloed
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>	Procedurele locale bloeding ⁱ .	Postprocedurele bloeding	Wondbloeding, traumabloeding
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>		Overgevoeligheid inclusief angio-oedeem	

Meerdere gerelateerde bijwerkingen zijn gegroepeerd in de tabel en omvatten de medische termen zoals hieronder beschreven:

^a Hyperuricemie, toename van het serumurinezuur.

^b Cerebrale bloeding, intracraniale bloeding, beroerte

^c Dyspneu, dyspneu bij inspanning, dyspneu bij rust, nachtelijke dyspneu

^d Gastro-intestinale bloeding, rectale bloeding, intestinale bloeding, melaena, occult bloed

^e Gastro-intestinale ulcus bloeding, maagulcusbloeding, duodenumulcusbloeding, peptische ulcus bloeding.

^f Onderhuids hematoom, huid- en onderhuidse bloeding, petechiën.

^g Kneuzing, hematoom, ecchymose, verhoogde neiging tot blauwe plekken, traumatisch hematoom

^h Hematurie, bloed in de urine, urinewegbloeding

ⁱ Bloeding/bloeduitstorting in of onder de huid van de toedieningsplaats bij injectie/katheter

[#] Hemarthrose is tijdens de PLATO studie niet gerapporteerd als bijwerking in de ticagrelor behandel arm (n=9235). De frequentie is berekend aan de hand van de bovenste limiet van het 95% betrouwbaarheidsinterval van het punt gemiddelde (gebaseerd op 3/X, waar X de totale steekproefgrootte representeert bijv. 9235). Dit is berekend als 3/9235 wat overeenkomt met de frequentie 'zelden'.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bloedingen

In tabel 2 wordt het totaal overzicht van het aantal bloedingen, waargenomen tijdens de PLATO studie weergegeven.

Tabel 2- Kaplan-Meier inschatting van het aantal bloedingen bij behandeling

	POSSIA (%/jaar) N=9235	Clopidogrel (%/jaar) N=9186	P
'PLATO Total Major'	11,6	11,2	0,4336
'PLATO Major Fatal/life-threatening'	5,8	5,8	0,6988
'Non-CABG PLATO Major'	4,5	3,8	0,0264
'Non-Procedural PLATO Major'	3,1	2,3	0,0058
'PLATO total Major + Minor'	16,1	14,6	0,0084
'Non-Procedural PLATO Major + Minor'	5,9	4,3	<0,0001
'TIMI-defined Major'	7,9	7,7	0,5669
'TIMI-defined Major + Minor'	11,4	10,9	0,3272

Bloedingscategorie definities:

Major Fatal/life-threatening: Klinisch waargenomen met >50 g/l afname van het hemoglobine of ≥ 4 eenheden rode bloedcellen transfusie gegeven; of fataal; of intracraniaal; of intrapericardiaal met harttamponade; of met hypovolemische shock of ernstige hypotensie waarbij toediening van vasopressoren of chirurgie noodzakelijk is.

Major Other: Klinisch waargenomen met 30-50 g/l afname van het hemoglobine of 2-3 eenheden rode bloedcellen transfusie gegeven of ernstig invaliderend.

Minor Bleed: Vereist medische interventie om de bloeding te stoppen of te behandelen.

TIMI Major Bleed: Klinisch waargenomen met > 50 g/l afname van het hemoglobine of intercraniale bloeding

TIMI Minor Bleed: Klinisch waargenomen met 30-50 g/l afname van het hemoglobine.

Er werd geen verschil waargenomen tussen Possia en clopidogrel in het aantal 'PLATO Major Fatal/Life-Threatening', 'PLATO Total Major', 'TIMI Major' en 'TIMI Minor' bloedingen (zie Tabel 2). Echter, er werden meer 'PLATO combined Major + Minor' bloedingen waargenomen bij ticagrelor dan bij clopidogrel. Tijdens de PLATO studie ondervond een klein aantal patiënten een fatale bloeding: 20 (0,2 %) op ticagrelor en 23 (0,3%) op clopidogrel (zie rubriek 4.4).

Leeftijd, geslacht, gewicht, ras, geografische oorsprong, gelijktijdig optredende factoren, bijkomende therapieën en medische voorgeschiedenis (inclusief een eerdere beroerte of transiënte ischemische aanval) werden onderzocht. Geen van deze parameters had een voorspellende waarde voor het totaal

aantal, of het aantal 'Non-Procedural PLATO Major' bloedingen. Er werd geen uitgesproken risicogroep vastgesteld voor enige subcategorie bloedingen.

CABG-gerelateerde bloedingen: Tijdens de PLATO studie werd bij 42% van de 1584 patiënten (12% van het cohort) die een 'coronary artery bypass graft' (CABG) ondergingen, een 'PLATO Major Fatal/Life-Threatening' bloeding waargenomen. Er werd geen verschil in frequentie waargenomen tussen de twee patiëntengroepen. Een fatale CABG-gerelateerde bloeding vond plaats bij 6 patiënten in iedere behandelgroep (zie rubriek 4.4).

Niet-CABG-gerelateerde en niet-procedure gerelateerde bloedingen: Er werd geen verschil waargenomen tussen Possia en clopidogrel qua aantal niet-CABG gerelateerde PLATO-gedefinieerde 'Major Fatal/Life-Threatening' bloedingen. Echter, PLATO-gedefinieerde 'Total Major', 'TIMI Major' en 'TIMI Major + Minor' bloedingen werden vaker waargenomen bij ticagrelor. Wanneer procedure gerelateerde bloedingen buiten beschouwing worden gelaten, werden voor Possia meer bloedingen waargenomen dan voor clopidogrel (zie Tabel 2). De behandeling met Possia werd vaker gestaakt (2.9%) als gevolg van een niet-procedure gerelateerde bloeding dan de behandeling met clopidogrel (1.2%; $p < 0.001$).

Intracraniale bloedingen: Er werden meer intracraniale, niet-procedure gerelateerde bloedingen waargenomen bij ticagrelor ($n=27$ bloedingen bij 26 patiënten, 0.3 %) dan bij clopidogrel ($n=14$ bloedingen, 0.2%), hiervan waren 11 bloedingen bij ticagrelor en 1 bloeding bij clopidogrel fataal. Er werd geen verschil waargenomen in het totaal aantal fatale bloedingen.

Dyspneu

Dyspneu, kortademigheid, is gemeld door patiënten die werden behandeld met Possia. Wanneer alle dyspnoïsche bijwerkingen tijdens de PLATO studie gecombineerd worden (dyspneu, dyspneu bij rust, dyspneu bij inspanning, paradoxale nachtelijke dyspneu, nachtelijke dyspneu) werden deze gerapporteerd bij 13,8 % van de Possia patiënten, versus 7,8 % van de clopidogrel patiënten. Bij 2,2% van de ticagrelor patiënten en bij 0,6% van de clopidogrel patiënten werden deze bijwerkingen causaal geacht door de onderzoekers en een klein aantal waren ernstig (0,14% ticagrelor; 0,02% clopidogrel), (zie rubriek 4.4). De meest frequent gerapporteerde dyspneu symptomen waren licht tot matig van intensiteit en de meeste werden gerapporteerd als een enkele episode, kort na aanvang van de therapie.

In vergelijking met clopidogrel, hebben astma/COPD patiënten die worden behandeld met ticagrelor mogelijk een verhoogd risico op het ontwikkelen van niet-ernstige dyspneu (3,29% ticagrelor versus 0,53% clopidogrel) en van ernstige dyspneu (0,38% ticagrelor versus 0,00% clopidogrel). In absolute getallen is het risico groter dan voor de totale PLATO populatie. Ticagrelor dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van astma of COPD (zie rubriek 4.4).

Ongeveer 30 % van alle dyspneu episodes waren binnen 7 dagen verdwenen. Voor de PLATO studie werden onder andere patiënten geïncludeerd met een baseline congestieve hartinsufficiëntie, COPD of astma en deze patiëntengroep, evenals oudere patiënten, hebben een grotere waarschijnlijkheid om dyspneu te rapporteren. In 0,9 % van de Possia patiënten werd de behandeling gestaakt vanwege dyspneu versus 0,1 % van de clopidogrel patiënten. De verhoogde incidentie van dyspneu bij Possia wordt niet in verband gebracht met een nieuwe of verslechterende hart- of longziekte (zie rubriek 4.4). Possia heeft geen invloed op longfunctietesten.

Onderzoeken

Verhoogd creatinine: Tijdens de PLATO studie, steeg bij 25,5% van de ticagrelor patiënten de creatinine concentratie in het serum met meer dan 30%, dit werd ook waargenomen bij 21,3 % van de patiënten die clopidogrel ontving. Bij 8,3% van de ticagrelor patiënten steeg de creatinine concentratie in het serum met meer dan 50%, dit werd eveneens waargenomen bij 6,7% van de clopidogrel patiënten. Creatinine verhogingen groter dan 50% kwamen vaker voor bij: patiënten ouder dan 75 jaar (ticagrelor 13,6% versus clopidogrel 8,8%), patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (ticagrelor 17,8% versus clopidogrel 12,5%) en patiënten die gelijktijdig werden behandeld met ARBs (ticagrelor 11,2% versus clopidogrel 7,1%). Binnen deze subgroepen werd geen verschil tussen de behandelgroepen waargenomen in ernstige bijwerkingen gerelateerd aan de nieren en aan

bijwerkingen die staken met de studiemedicatie tot gevolg had. Het totaal aantal aan de nierfunctie gerelateerde bijwerkingen was 4,9% voor ticagrelor en 3,8% voor clopidogrel. Echter, voor vergelijkbare percentages van patiënten werden causale bijwerkingen gerapporteerd: 54 (0,6%) voor ticagrelor en 43 (0,5%) voor clopidogrel.

Verhoogd urinezuur: Tijdens de PLATO studie werd bij 22% van de patiënten in de ticagrelor groep een verhoogde concentratie urinezuur aangetoond in het serum, versus 13% van de patiënten in de clopidogrelgroep. De gemiddelde serum urinezuurconcentratie nam toe met circa 15 % bij ticagrelor, versus circa 7,5% bij clopidogrel. Na het staken van de therapie nam deze verhoging af tot circa 7% bij ticagrelor, echter bij clopidogrel werd geen afname waargenomen. De rapportage van hyperurikemie bijwerkingen betrof 0,5% van de patiënten behandeld met ticagrelor versus 0,2% voor clopidogrel. Hiervan werd voor ticagrelor 0,05% en voor clopidogrel 0,02% causaal geacht door de onderzoekers. De bijwerking jicht werd gerapporteerd bij 0,2% van de ticagrelor patiënten versus 0,1% van de clopidogrel patiënten; geen van deze meldingen werd causaal geacht door de onderzoekers.

4.9 Overdosering

Ticagrelor wordt goed verdragen bij enkelvoudige doseringen tot 900 mg. Gastro-intestinale toxiciteit was de dosisbeperkende factor tijdens een enkelvoudige oplopende dosisstudie. Overige klinisch relevante bijwerkingen die kunnen optreden na een overdosering zijn dyspneu en ventriculaire pauzes (zie rubriek 4.8).

In geval van een overdosering, dient men bedacht te zijn op deze bijwerkingen en dient ECG-monitoring worden overwogen.

Momenteel is er geen middel bekend dat de effecten van Possia kan omkeren en de verwachting is dat dialyseren geen effect heeft (zie rubriek 4.4.). De behandeling van een overdosis dient te geschieden volgens de lokale medische standaarden. Het te verwachten effect van een overdosering Possia is een verlengde duur van het risico op bloedingen, als gevolg van de plaatjesaggregatie remming. Wanneer bloedingen optreden, dienen geschikte ondersteunende maatregelen te worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Plaatjesaggregatieremmers exclusief heparine, ATC-code: B01AC24.

Werkingsmechanisme

Possia bevat ticagrelor, een chemische verbinding van de klasse cyclopentyltriazolpyrimidines (CPTP). Ticagrelor is een selectieve adenosinedifosfaat- (ADP-) receptorantagonist werkend op de P2Y₁₂ ADP-receptor. Via dit mechanisme kan het de ADP gefaciliteerde plaatjes activering en aggregatie voorkomen. Ticagrelor is oraal actief, en gaat een reversibele interactie aan met de plaatjes P2Y₁₂ ADP-receptor. Ticagrelor gaat geen interactie aan met de ADP bindingsplaats zelf, maar voorkomt signaaloverdracht via interactie met de plaatjes P2Y₁₂ ADP receptor.

Farmacodynamische effecten

Intredende werking (Onset of action)

Bij patiënten met een stabiele aandoening aan de kransslagader die acetylsalicylzuur gebruiken, laat ticagrelor een snel intredende werking van het farmacologische effect zien. De gemiddelde remming van plaatjesaggregatie (IPA) is circa 41%, een half uur na een ladingsdosis van 180 mg. Het maximale IPA effect van 89 %, wordt 2 tot 4 uur na de dosis bereikt en duurt 2-8 uur. Bij 90% van de patiënten werd twee uur na toediening een gemiddelde plaatjesaggregatieremming gerealiseerd van meer dan 70%.

Uittredende werking (Offset of action)

Wanneer de patiënt een CABG procedure moet ondergaan en de therapie korter dan 96 uur voor de ingreep is gestopt, dan is het risico op bloedingen hoger bij ticagrelor dan bij clopidogrel.

Omzetten van therapie

Het omzetten van patiënten op clopidogrel naar ticagrelor resulteerde in een absolute toename in IPA van 26,4%. Het omzetten van patiënten op ticagrelor naar clopidogrel resulteerde in een absolute afname in IPA van 24,5%. Patiënten kunnen worden omgezet van clopidogrel naar ticagrelor zonder enige onderbreking in het remmende effect van plaatjesaggregatie (zie rubriek 4.2).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Er werden 18.624 patiënten ingesloten in de PLATO studie, die binnen 24 uur voor inclusie de eerste symptomen vertoonden van: ‘instabiele angina (UA), een myocardinfarct met ST-segment elevatie(STEMI) of een myocardinfarct zonder ST-segment elevatie (NSTEMI)’. De patiënten werden in eerste instantie medicamenteus behandeld, ondergingen een percutane coronaire interventie (PCI) of coronary artery bypass grafting (CABG) (zie rubriek 4.1).

Gecombineerd met een dagelijkse dosering ASA, was een tweemaal daagse toediening van 90 mg ticagrelor superieur aan een eenmaal daagse toediening van 75 mg clopidogrel ter preventie van het samengestelde eindpunt (cardiovasculaire [CV] dood, myocardinfarct [MI] of beroerte), het verschil wordt veroorzaakt door CV dood en MI. Patiënten kregen een aanvangsdosis van 300 mg clopidogrel (eventueel 600 mg bij een PCI) of zij kregen een aanvangsdosis van 180 mg ticagrelor.

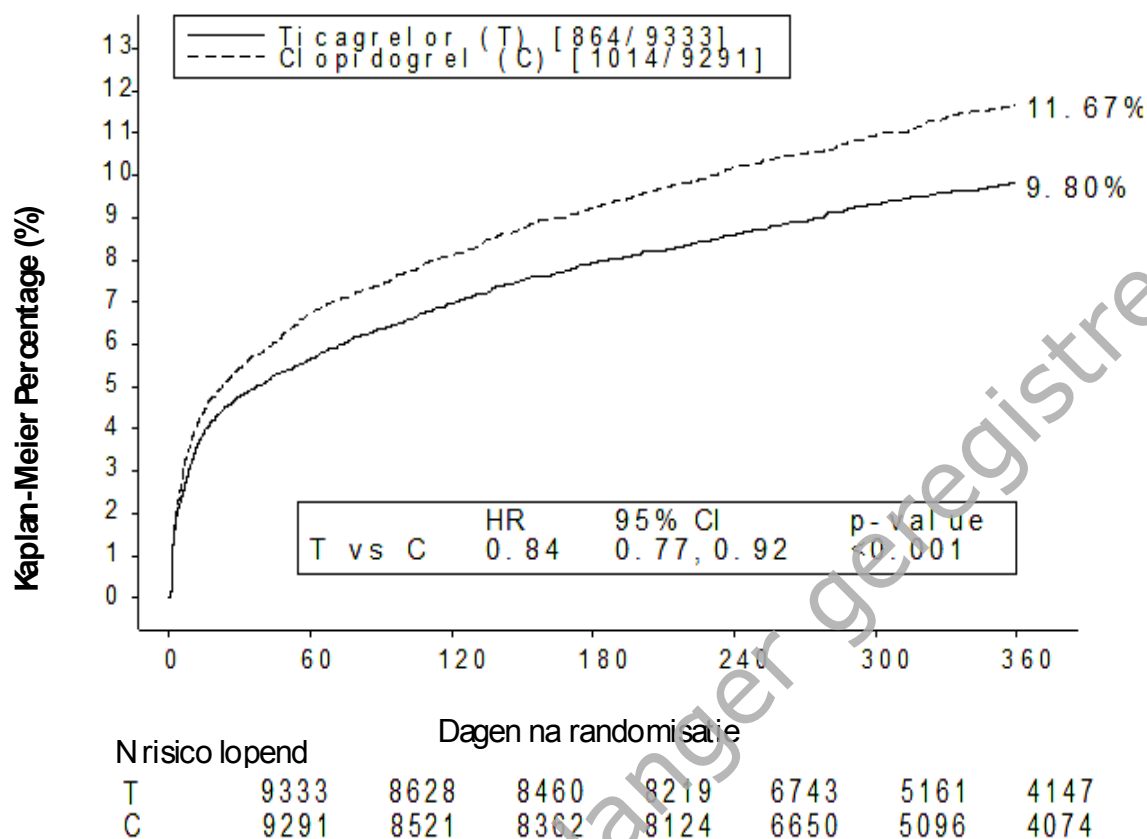
Het resultaat wordt vroeg bereikt (absolute risicoreductie [ARR] 0,6% en relatieve risicoreductie [RRR] van 12 % na 30 dagen), met een constant behandelingseffect over de gehele periode van 12 maanden met een ARR van 1,9 % per jaar en een RRR van 16%. Dit suggereert dat patiënten gedurende 12 maanden behandeld moeten worden met ticagrelor (zie rubriek 4.2). Wanneer 54 patiënten met ACS worden behandeld met ticagrelor in plaats van met clopidogrel, dan wordt 1 atherothrombotisch voorval voorkomen. Behandeling van 91 patiënten voorkomt 1 CV sterfte. Deze resultaten worden geïllustreerd in Figuur 1 en in Tabel 3.

Het voordeel van een behandeling met ticagrelor ten opzichte van een behandeling met clopidogrel blijkt consistent te zijn binnen meerdere subgroepen van patiënten, zoals: gewicht, geslacht, medische voorgeschiedenis van diabetes mellitus, transiënte ischemische aanval, beroerte of revascularisatie, bijkomende andere therapieën zoals: heparinen, GpIIb/IIIa remmers en protonpompremmers (zie rubriek 4.5), uiteindelijke diagnose van het index voorval (STEMI, NSTEMI of UA) en vooropgesteld behandelplan tijdens de randomisatie (invasief of medicamenteus).

Een zwak significante behandelinteractie werd waargenomen voor de subgroepen per regio, waar de ‘Hazard Ratio’ (HR) voor het primaire eindpunt overal ter wereld in het voordeel is van Possia, behalve voor Noord-Amerika (circa 10% van de studiepopulatie, interactie p-waarde 0,045) waar deze in het voordeel is van clopidogrel.

Verkennde analyses suggereren verder een mogelijke relatie met de dosering acetylsalicylzuur, zodat een verminderde werkzaamheid wordt waargenomen voor Possia bij toenemende doseringen ASA. In combinatie met Possia zou het langdurig dagelijks gebruik van ASA in het doseringsbereik van 75-150 mg moeten liggen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Figuur 1 laat een inschatting zien van het risico op het optreden van een eerste voorval, op basis van het samengestelde eindpunt voor werkzaamheid.



Figuur 1 – Tijd tot het eerste voorval van CV overlijden, MI en beroerte (PLATO)

Possia verminderde de incidentie van het primaire samengestelde eindpunt, vergeleken met clopidogrel, zowel in de UA/STEMI groep als in de NSTEMI groep (zie tabel 3).

Tabel 3- Resultaten van PLATO

	POSSIA (% patiënten met voorval) N=9333	Clopidogrel (% patiënten met voorval) N=9291	ARR^a (%/jr)	RRR^a (%) (95% CI)	P
CV overlijden, MI (excl. asymptomatisch MI) of beroerte	9,3	10,9	1,9	16 (8-23)	0,0003
Invasieve intentie	8,5	10,0	1,7	16 (6-25)	0,0025
Medicamenteuze intentie	11,3	13,2	2,3	15 (0,3- 0,27)	0,0444 ^d
CV overlijden	3,8	4,8	1,1	21 (9-31)	0,0013
MI (excl. asymptomatisch MI) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5-25)	0,0045
Beroerte	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Overlijden ongeacht oorzaak, MI (excl. asymptomatisch MI) of beroerte	9,7	11,5	2,1	16 (8-23)	0,0001
CV overlijden, totaal MI, beroerte, SRI, RI, TIA, of overige ATE ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5-19)	0,0006
Overlijden ongeacht oorzaak	4,3	5,4	1,4	22 (11-31)	0,0003 ^d
Stenttrombose (onbetwistbaar)	1,2	1,7	0,6	32 (8-49)	0,0123 ^d

^a ARR = absolute risicoreductie; RRR = relatieve risicoreductie = (1-Hazard ratio) x 100 %. Negatieve RRR waarden geven een relatieve risicotoenname weer.

^b exclusief asymptomatisch myocardinfarct.

^c SRI = Serious recurrent ischaemia; RI = recurrent ischaemia; TIA = transient ischaemic attack; ATE = arterial thrombotic event.

Totaal MI is inclusief stil myocardinfarct, met datum van voorval = datum van ontdekking.

^d nominale significantiewaarde; alle andere waarden zijn formeel significant door vooraf gedefinieerde hiërarchische tests.

Holter substudie

Om het voorkomen van ventriculaire pauzes en andere aritmische episoden te bestuderen tijdens PLATO, werd van bijna 3000 patiënten een Holter-registratie gemaakt. Bij circa 2000 patiënten werd een opname gemaakt in de acute fase van het acuut coronair syndroom en een maand later. De voornaamste aandacht ging uit naar het optreden van ventriculaire pauzes, ≥ 3 seconden. Er werden meer ventriculaire pauzes geregistreerd in de acute fase bij patiënten die werden behandeld met ticagrelor (6,0%) dan bij patiënten die werden behandeld met clopidogrel (3,5%). Een maand later waren de percentages 2,2% en 1,6% voor respectievelijk ticagrelor en clopidogrel (zie rubriek 4.4). De toename van ventriculaire pauzes tijdens de acute fase van ACS was uitgesprokener bij ticagrelor patiënten met een voorgeschiedenis van chronisch hartfalen (CHF) (9,2% versus 5,4% bij patiënten zonder CHF geschiedenis), bij clopidogrel was dit 4,0% van de patiënten met een geschiedenis van CHF versus 3,6% zonder CHF geschiedenis. Dit verschil werd niet waargenomen na 1 maand (2,0% versus 2,1% voor ticagrelor met en zonder geschiedenis van CHF, respectievelijk en 3,8% versus 1,4% voor clopidogrel). Er werden geen klinisch relevante consequenties van dit verschil waargenomen in deze patiëntengroep (inclusief het inbrengen van een pacemaker).

PLATO genetische substudie

Genotypering van CYP2C19 en ABCB1 bij 10285 PLATO patiënten leverde verbanden tussen genotypegroepen en de uitkomsten van de PLATO studie. De superioriteit van ticagrelor boven clopidogrel, ten aanzien van het verminderen van ernstige cardiovasculaire voorvallen werd niet significant beïnvloed door het genotype CYP2C19 of ABCB1. In overeenstemming met de gehele

PLATO studie, verschildte ook het aantal 'PLATO Major' bloedingen' niet tussen ticagrelor en clopidogrel, ongeacht het genotype: CYP2C19 of ABCB1. 'Non-CABG PLATO Major' bloedingen kwamen vaker voor bij ticagrelor dan bij clopidogrel bij patiënten met gedeeltelijk functieverlies van één of meerdere CYP2C19 allelen, maar de incidentie was vergelijkbaar bij patiënten zonder verminderde functie van allelen.

Samengestelde parameter werkzaamheid en veiligheid

Resultaten op basis van de gecombineerde, samengestelde parameter voor werkzaamheid en veiligheid (CV dood, MI, beroerte, PLATO gedefinieerde 'Total Major bloeding') laten zien dat het voordeel in werkzaamheid van Possia ten opzichte van clopidogrel niet teniet wordt gedaan door het aantal 'Major' bloedingen (ARR 1,4%, RRR 8%, HR 0,92; $p=0,0257$), gedurende een periode van 12 maanden na ACS.

Pediatrische patiënten

Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Possia in alle subgroepen van pediatrische patiënten zoals vastgesteld in het plan voor pediatrisch onderzoek (PIP) bij de toegekende indicatie. (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

[rev04-1]

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ticagrelor laat een lineaire farmacokinetiek zien en de blootstelling aan ticagrelor en de actieve metaboliet (AR-C124910XX) zijn bij benadering dosis proportioneel tot 1260 mg.

Absorptie

De absorptie van ticagrelor is snel, met een mediane t_{max} van circa 1,5 uur. De vorming van de voornaamste metaboliet AR-C124910XX (eveneens actief) uit ticagrelor is snel, met een mediane t_{max} van circa 2,5 uur. Na een orale toediening van 90 mg ticagrelor op een nuchtere maag wordt een C_{max} van 529 ng/ml waargenomen en een AUC van 3451 ng.h/ml. De metabolische parent ratios zijn 0,28 en 0,42 voor respectievelijk de C_{max} en AUC.

De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van ticagrelor werd geschat op 36 %. De inname van een vetrijke maaltijd, had geen effect op de C_{max} van ticagrelor of op de AUC van de actieve metaboliet, echter dit resulteerde wel in een toename van 21% in de AUC van ticagrelor en een afname van 22% in de C_{max} van de actieve metaboliet. Deze kleine veranderingen worden niet klinisch significant geacht en ticagrelor mag worden ingenomen met of zonder voedsel. Zowel ticagrelor als de actieve metaboliet zijn P-gp substraten.

Distributie

Het distributievolume van ticagrelor, bij een steady state is 87,5 liter. Ticagrelor en de actieve metaboliet zijn vrijwel volledig gebonden aan plasma eiwitten (>99,0%).

Biotransformatie

Ticagrelor wordt voornamelijk door het CYP3A4 enzymstelsel gemetaboliseerd en omgezet in de actieve metaboliet. De interacties die ticagrelor en de actieve metaboliet aangaat met andere substraten van CYP3A4 variëren van activatie tot remming.

De voornaamste metaboliet van ticagrelor is AR-C124910XX, deze metaboliet is zelf ook actief. *In vitro* is aangetoond dat de metaboliet een binding aangaat met de plaatjes P2Y₁₂ ADP-receptor. De systemische blootstelling aan de actieve metaboliet is circa 30-40% van de waarde van ticagrelor.

Eliminatie

De belangrijkste eliminatie route van ticagrelor is via metabolisatie door de lever. Wanneer radioactief gelabeld ticagrelor wordt toegediend, is de gemiddelde radioactieve recovery rate circa 84% (57,8% in feces en 26,5% in urine). De recovery van ticagrelor en de actieve metaboliet uit urine was voor beide verbindingen minder dan 1 % van de dosis. De voornaamste route voor de eliminatie van de actieve metaboliet is hoogstwaarschijnlijk via de gal. De gemiddelde halfwaardetijd is circa 7 uur voor ticagrelor en circa 8,5 uur voor de actieve metaboliet.

Bijzondere patiëntenpopulaties

Ouderen

Bij oudere ACS patiënten (≥ 75 jaar) werd een hogere blootstelling waargenomen voor zowel ticagrelor (circa 25% toename van zowel $C_{\max}$ als AUC) als voor de actieve metaboliet, in vergelijking met jongere patiënten, conform de populatie farmacokinetiek analyse. Deze verschillen worden niet klinisch significant geacht (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Ticagrelor is niet onderzocht bij pediatrische patiënten (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

Geslacht

Bij vrouwen werd een hogere blootstelling aan zowel ticagrelor als de actieve metaboliet waargenomen, ten opzichte van mannen. Deze verschillen worden niet klinisch significant geacht.

Verminderde nierfunctie

De blootstelling aan zowel ticagrelor als de actieve metaboliet is circa 20% lager bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min), ten opzichte van patiënten met een normale nierfunctie. (zie rubriek 4.2).

Verminderde leverfunctie

De $C_{\max}$ en AUC van ticagrelor is respectievelijk 12% en 23% groter bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie ten opzichte van vergelijkbare gezonde patiënten (zie rubriek 4.2). Ticagrelor is niet bestudeerd bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis. Het gebruik is bij deze patiënten gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Etniciteit

Bij patiënten van Aziatische afkomst is de gemiddelde biologische beschikbaarheid van ticagrelor 39% groter dan bij blanke patiënten. Patiënten die verklaarden van het Afro-Amerikaanse ras te zijn, vertoonden een 18% lagere biologische beschikbaarheid van ticagrelor, ten opzichte van blanke patiënten. In klinische farmacologische studies werd bij Japanse patiënten een biologische beschikbaarheid ($C_{\max}$ en AUC) van ticagrelor waargenomen die circa 40% hoger (20% na het corrigeren voor lichaamsgewicht) was dan bij blanken.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens over ticagrelor en de voornaamste metaboliet laten geen onaanvaardbaar risico zien op bijwerkingen bij mensen. Deze gegevens zijn gebaseerd op conventioneel onderzoek naar veiligheidsfarmacologie, toxiciteit (enkele dosis en herhaalde dosering) en genotoxiciteit.

Tijdens verschillende dierproeven werd gastro-intestinale irritatie waargenomen, bij klinisch relevante doseringen (zie rubriek 4.8).

Bij vrouw tjesratten werd na een hoge dosering ticagrelor een verhoogde incidentie van uterustumoren (adenocarcinomen) waargenomen, evenals een verhoogde incidentie van hepatische adenomen. Het mechanisme voor uterus tumoren is waarschijnlijk hormonale onbalans, hetgeen bij ratten tumoren kan veroorzaken. Het mechanisme voor hepatische adenomen is waarschijnlijk een knaagdier-specifieke enzym inductie in de lever. Deze carcinogene bevindingen zijn daarom waarschijnlijk niet relevant voor de mens.

Bij ratten werden kleine afwijkingen in de ontwikkeling gevonden bij toxische dosering van de moeder (veiligheidsmarge van 5,1). Er werd een lichte vertraging waargenomen in de ontwikkeling van de lever en van het skelet bij foetussen van hoog gedoseerde konijnen, zonder signalen van maternale toxiciteit (veiligheidsmarge 4,5).

Studies bij ratten en konijnen laten reproductietoxiciteit zien, met een licht verminderde gewichtstoename van de moeder en een gereduceerde neonatale levensvatbaarheid met een lager geboortegewicht en vertraagde groei. Ticagrelor veroorzaakte onregelmatige cycli (voornamelijk verlengde cycli) bij vrouwtjesratten, maar had geen invloed op de algehele vruchtbaarheid van mannetjes- en vrouwtjesratten. Farmacokinetische studies met radioactief gelabeld ticagrelor toonden aan dat ticagrelor en de metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk bij ratten (zie rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern

Mannitol (E421)
Calciumfosfaat
Magnesiumstearaat (E470b)
Natriumzetmeelglycolaat
Hydroxypropylcellulose (E463)

Coating

Talkpoeder
Titaniumdioxide (E171)
IJzeroxide, geel, (E172)
Polyethyleenglycol 400
Hypromellose (E464)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit geneesmiddel vereist geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

- PVC-PVDC/Alu transparante blisterverpakking (met ochtend en avond aanduiding: zon/maan symbolen) van 10 tabletten in kartonnen doos van 60 tabletten (6 blisters) en 180 tabletten (18 blisters).
- PVC-PVDC/Alu transparante kalender blisterverpakking (met ochtend en avond aanduiding: zon/maan symbolen) van 14 tabletten; in kartonnen doos van 14 tabletten (1 blister), 56 (4 blisters) en 168 tabletten (12 blisters).
- PVC-PVDC/Alu geperforeerde transparante blisterverpakking, geschikt voor eenheidsaflevering, van 10 tabletten in kartonnen doos van 100x1 tabletten (10 blisters).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/10/656/001-006

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 december 2010.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu/>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Zweden

Of

AstraZeneca UK Limited
Silk Road business Park
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Verenigd Koninkrijk

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel dienen de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende partij te zijn opgenomen

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

Geneesmiddelenbewakingssysteem

De vergunninghouder dient te garanderen dat het geneesmiddelenbewakingssysteem, opgenomen in module 1.8.1 van de handelsvergunning, aanwezig is en functioneert, zowel voordat het geneesmiddel op de markt komt als wanneer het op de markt is.

Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder stelt zich verplicht om de onderzoeken en verdere maatregelen ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking uit te voeren zoals uitgewerkt in het Pharmacovigilance Plan zoals overeengekomen in het RMP, opgenomen in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in enige daaropvolgende, door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) goedgekeurde herziening van het RMP.

Conform de richtlijn van het CHMP met betrekking tot risicomanagementsystemen voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, moet iedere herziening van een RMP gelijktijdig met het eerstvolgende Periodic Safety Update Report (PSUR) worden ingediend.

Bovendien moet een herziening van het RMP worden ingediend:

- wanneer er nieuwe informatie beschikbaar is die van invloed kan zijn op de bestaande veiligheidsspecificatie (Safety Specification), het Pharmacovigilance Plan of maatregelen voor risicominimalisatie;
- binnen 60 dagen nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of risicominimalisatie) is bereikt;
- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau.

• VOORWAARDEN EN BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT HET VEILIG EN EFFECTIEF GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Niet van toepassing.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Doos****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Possia 90 mg, filmomhulde tabletten

Ticagrelor

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Iedere tablet bevat 90 mg ticagrelor

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
100x1 filmomhulde tabletten
168 filmomhulde tabletten
180 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/10/656/001 60 filmomhulde tabletten
EU/1/10/656/002 180 filmomhulde tabletten
EU/1/10/656/003 14 filmomhulde tabletten
EU/1/10/656/004 56 filmomhulde tabletten
EU/1/10/656/005 168 filmomhulde tabletten
EU/1/10/656/006 100x1 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER <, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Possia 90 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Geperforeerde blisterverpakking, voor eenheidsaflevering (100x1 tabletten)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Possia 90 mg, tabletten
ticagrelor

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blister (10 tabletten)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Possia 90 mg, tabletten
ticagrelor

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Zon/Maan symbool

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Kalender blisterverpakking (14 tabletten)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Possia 90 mg, tabletten
ticagrelor

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Ma, Di, Wo, Do, Vr, Za, Zo
Zon/Maan symbool

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Possia 90 mg, filmomhulde tabletten ticagrelor

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Possia?

Possia bevat de werkzame stof ticagrelor. Dit behoort tot een groep medicijnen die plaatjesaggregatieremmers wordt genoemd.

Hoe werkt Possia?

Possia werkt op de cellen die bloedplaatjes (of trombocyten) worden genoemd. Deze zeer kleine bloedcellen helpen bij het stoppen van bloedingen. Door samen te klonteren, stoppen ze kleine gaatjes in bloedvaten die zijn beschadigd.

Bloedplaatjes kunnen ook bloedpropjes vormen binnenin een beschadigd bloedvat. Dit kan zeer gevaarlijk zijn omdat:

- het bloedpropje de bloedtoevoer helemaal kan afsluiten – dit kan een hartaanval (myocardinfarct) of een beroerte veroorzaken.
- het bloedpropje kan een gedeelte van de bloedtoevoer naar het hart blokkeren – hierdoor kan er minder bloed naar het hart stromen. Dit kan pijn op de borst veroorzaken die soms overgaat maar later weer kan terugkomen (dit wordt instabiele angina genoemd).

Possia stopt het samenklonteren van de bloedplaatjes. Hierdoor neemt de kans af dat er een bloedpropje ontstaat dat de bloedvaten blokkeert.

Waar wordt Possia voor gebruikt?

Possia mag alleen door volwassenen worden gebruikt. U heeft Possia gekregen omdat u:

- een hartaanval heeft gehad, of
- last heeft van instabiele angina (pijn op de borst, die niet goed onder controle is).

Possia verkleint de kans dat u nogmaals een hartaanval krijgt, een beroerte krijgt of dat u overlijdt aan een ziekte die te maken heeft met uw hart of bloedvaten.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6.
- U heeft bloedingen of u heeft nog niet zo lang geleden een bloeding gehad in uw lichaam, zoals een maagbloeding of een bloeding in uw ingewanden als gevolg van een zweer (ulcus).
- U heeft een matig tot ernstige leveraandoening.
- U gebruikt momenteel een van de volgende medicijnen: ketoconazol (wordt gebruikt bij de behandeling van schimmel infecties), clarithromycine (wordt gebruikt bij de behandeling van bacteriële infecties), nefazodon (een antidepressivum), ritonavir en atazanavir (worden gebruikt om HIV en AIDS te behandelen).
- U heeft eerder een beroerte gehad die werd veroorzaakt door een bloeding in uw hersenen (intracraniale bloeding).

Als één of meer van de bovenstaande omschrijvingen op u van toepassing is, dan mag u Possia niet gebruiken. Als u het niet zeker weet, praat dan eerst met uw arts of apotheker voordat u Possia gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Raadpleeg uw arts, apotheker of tandarts voordat u Possia gebruikt, als:

- u een verhoogde kans heeft op bloeden omdat u bijvoorbeeld:
 - o onlangs een ernstige verwonding heeft gehad;
 - o onlangs bent geopereerd (ook aan uw gebit);
 - o een aandoening heeft van de bloedstolling;
 - o onlangs een maagbloeding heeft gehad of een bloeding in uw ingewanden (zoals een maagzweer of een darmpoliep);
- u tijdens uw behandeling met Possia moet worden geopereerd (ook aan uw gebit). Dit is vanwege het verhoogde risico op bloeden. Het zou kunnen dat uw arts wil dat u 7 dagen voor de behandeling stopt met het gebruiken van Possia.
- uw hartslag is abnormaal laag (meestal lager dan 60 slagen per minuut) en u heeft nog geen apparaat dat uw hartslag op gang helpt (pacemaker).
- u heeft astma of andere problemen met uw longen waardoor u moeilijk adem haalt.
- u heeft een bloedtest gehad waaruit is gekomen dat u een verhoogd urinezuur gehalte heeft.

Als één of meer van de bovenstaande omschrijvingen op u van toepassing is, of als u het niet zeker weet, praat dan eerst met uw arts, apotheker of tandarts voordat u Possia gebruikt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van Possia wordt afgeraden bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Possia nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft, voedingssupplementen en kruidengeneesmiddelen. Dit is belangrijk omdat Possia de werking van sommige andere medicijnen kan beïnvloeden en andere medicijnen kunnen een invloed hebben op Possia.

Het is belangrijk dat u uw arts of apotheker informeert als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- meer dan 40 mg simvastatine of lovastatine per dag (geneesmiddelen die worden gebruikt om hoog cholesterol te behandelen).
- rifampicine (een antibioticum), fenytoïne, carbamazepine en fenobarbital (gebruikt om toevallen te behandelen), dexamethason (gebruikt om ontstekingen en auto-immuunziekten te behandelen), digoxine (gebruikt om hartfalen te behandelen), ciclosporine (gebruikt om uw lichaamsafweer te verminderen), kinidine en diltiazem (gebruikt om een afwijkend hartritme te behandelen), bètablokkers en verapamil (gebruikt om hoge bloeddruk te behandelen).

Het is bijzonder belangrijk dat u uw arts of apotheker informeert, als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt, deze vergroten namelijk de kans op bloeden:

- 'orale anticoagulantia', deze worden vaak bloedverdunners genoemd, een voorbeeld hiervan is warfarine.
- niet-steroiden anti inflammatoire middelen (NSAIDs), vaak gebruikte pijnstillers zoals ibuprofen en naproxen.
- selectieve serotonine heropname remmers (vaak afgekort als SSRIs), dit is een bepaalde soort antidepressiva zoals paroxetine, sertraline en citalopram.
- andere medicijnen zoals ketoconazol (gebruikt tegen schimmelinfecties), clarithromycine (gebruikt tegen bacteriële infecties), nefazodon (een antidepressivum), ritonavir en atazanavir (gebruikt bij de behandeling van HIV en AIDS), cisapride (gebruikt tegen brandend maagzuur), ergot alkaloiden (gebruikt tegen migraine en hoofdpijn).

Vertel uw arts ook dat u een verhoogd risico hebt op bloeden, omdat u Possia gebruikt als uw arts u fibrinolytica geeft, deze worden vaak 'bloedprop-oplossers' genoemd, zoals streptokinase of alteplase.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U mag Possia innemen met of zonder eten.

Zwangerschap en borstvoeding

Het wordt afgeraden om Possia te gebruiken als u zwanger bent, of als u probeert zwanger te worden. Vrouwen moeten geschikte voorbehoedsmiddelen gebruiken om zwangerschap te voorkomen, zolang Possia wordt gebruikt.

Overleg met uw arts voordat u Possia gebruikt tijdens de periode dat u borstvoeding geeft. Uw arts zal de voor- en nadelen van Possia tijdens deze periode, met u bespreken.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat Possia invloed heeft op uw rijvaardigheid of op uw vermogen om machines te bedienen.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel moet u innemen?

- De startdosering is twee tabletten tegelijk (aanvangsdosis van 180 mg). Deze dosering krijgt u normaalgesproken in het ziekenhuis.
- Na de aanvangsdosis is de gebruikelijke dosering tweemaal per dag één tablet van 90 mg, gedurende een periode van 12 maanden tenzij uw arts iets anders zegt. Neem Possia iedere dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in (bijvoorbeeld een tablet 's ochtends en eentje 's avonds).

Uw arts zal u normaal gesproken ook vertellen dat u aspirine (acetylsalicylzuur) moet gebruiken. Uw arts vertelt u hoeveel u daarvan moet nemen (meestal tussen de 75 mg en 150 mg per dag).

Hoe moet u Possia innemen?

- U kunt de tablet innemen met of zonder eten.
- U kunt op de strip zien wanneer u uw laatste tablet heeft ingenomen. Er staat een zonnetje (voor 's ochtends) en een maantje (voor 's avonds) afgebeeld. Hieraan kunt u zien of u uw dosis heeft ingenomen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer Possia heeft ingenomen dan dat u had moeten innemen, dan is het belangrijk om direct met uw arts te overleggen, of om direct naar het ziekenhuis te gaan. Neem de verpakking van het geneesmiddel mee. U kunt een verhoogd risico op bloedingen krijgen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Bent u vergeten om een dosis in te nemen, neemt u dan de volgende dosering op het normale tijdstip.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het gebruik van Possia zonder eerst met uw arts te hebben gesproken. Neem dit middel zo lang als dat uw arts het aan u voorschrijft. Als u stopt met het gebruik van Possia, vergroot u mogelijk de kans op een hartaanval, beroerte of op het overlijden aan een andere ziekte die te maken heeft met uw hart of bloedvaten.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen bij dit geneesmiddel.

Hoe vaak de mogelijke bijwerkingen optreden is hieronder weergegeven: vaak (bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers), soms (bij 1 tot 10 op de 1000 gebruikers), zelden (bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers).

Ga direct naar uw arts als u één van de volgende bijwerkingen ervaart – het kan zijn dat u dringend medische behandeling nodig heeft:

- Tekenen van een beroerte, zoals:

- o plotseling een verdoofd gevoel of zwakte in uw armen, benen of gezicht, vooral als dit alleen aan één kant van uw lichaam is.
- o plotselinge verwardheid, moeite om te spreken of moeite om anderen te begrijpen.
- o plotselinge moeite met lopen of verlies van uw evenwicht of coördinatie.
- o plotselinge duizeligheid of plotseling ernstige hoofdpijn, zonder duidelijke reden.

Dit zijn signalen van een bepaald type beroerte, die wordt veroorzaakt door bloedingen in de hersenen. Dit komt soms voor.

- Bloeden – een kleine bloeding komt vaak voor. Maar een ernstige bloeding komt soms voor en kan levensbedreigend zijn. Verschillende soorten bloedingen kunnen vaker voorkomen, bijvoorbeeld:

- o Bloedneus (vaak).
- o Bloed in uw urine (soms).
- o Donkere (zwarte) ontlasting of bloed in uw ontlasting (vaak).
- o Bloed in uw ogen (soms).
- o Bloed ophoesten (soms).
- o Vaginaal bloedverlies dat heviger is, of op een ander tijdstip plaatsvindt, dan uw gebruikelijke menstruatiebloeding (soms).
- o Meer bloeden na een chirurgische ingreep of een verwonding (vaak).
- o Bloedende maag(zweer) (soms).
- o Bloedend tandvlees (soms)
- o Bloed uit uw oren (zelden)
- o Inwendige bloedingen (zelden)
- o Bloedingen in gewrichten, waardoor een pijnlijke zwelling wordt veroorzaakt (zelden).

Overleg met uw arts als u het volgende opmerkt:

- **Kortademigheid** – dit komt vaak voor. De oorzaak kan uw hartaandoening zijn of er kan een andere oorzaak zijn, maar het kan ook een bijwerking zijn van Possia. Als uw ademhalingsproblemen verslechteren, of erg lang duren, vertel dit dan aan uw arts. Uw arts zal beslissen of het moet worden behandeld of moet worden onderzocht.

Andere mogelijke bijwerkingen

Vaak (bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers)

- Blauwe plekken

Soms (bij 1 tot 10 op de 1000 gebruikers)

- Allergische reactie. Uitslag, jeuk of een opgezwollen gezicht, opgezwollen lippen/tong kunnen verschijnselen zijn van een allergische reactie (zie rubriek 2: Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?).
- Hoofdpijn
- Duizeligheid of een gevoel alsof de kamer ronddraait
- Buikpijn
- Diarree of een stoornis in de spijsvertering (indigestie)
- Gevoel van onwel zijn
- Uitslag
- Jeuk
- Brandend gevoel in de maag (gastritis)

Zelden (bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers)

- Constipatie
- Tintelend gevoel
- Verwardheid

Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Stop niet met het gebruik van Possia zonder met hen gesproken te hebben.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de strip en op de doos achter EXP (afkorting gebruikt voor de vervaldatum). Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is ticagrelor. Iedere tablet bevat 90 mg ticagrelor.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Tablet kern: mannitol (E421), calciumfosfaat, natriumzetmeelglycolaat, hydroxypropylcellulose (E463), magnesiumstearaat (E470b).

Tablet film-laag: hypromellose (E464), titaandioxide (E171), talk, polyethyleenglycol 400, ijzeroxide (geel) (E172).

Hoe ziet Possia eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Filmomhulde tablet (tablet): De tabletten zijn rond, bol aan beide kanten, geel en aan één kant gemarkeerd met '90' boven 'T'.

Possia is beschikbaar in:

- Standaard stripverpakking (met ochtend- en avondaanduiding zon/maan symbolen) in kartonnen doos van 60 en 180 tabletten.
- Kalender stripverpakking (met ochtend- en avondaanduiding zon/maan symbolen) in kartonnen doos van 14, 56 en 168 tabletten.
- Geperforeerde stripverpakking in een kartonnen doos van 100 x 1 tabletten.

Niet alle verpakkingsvormen worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant(en)

Houder van de vergunning:

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Zweden

Fabrikant:

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85
Södertälje
Zweden

Fabrikant:

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

NV AstraZeneca SA
Tel: +32 2 370 48 11

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

AstraZeneca kft
Tel.: + 36 1 883 6500

Česká republika

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: + 356 2277 8000

Danmark

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

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Deutschland

AstraZeneca GmbH

Norge

AstraZeneca AS

Tel: + 49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca

Tel: +372 654 96 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.

Τηλ: + 30 2 10 68 71 500

España

Laboratorios Almirall, S.A.

Tel: + 34 933128748

France

AstraZeneca

Tél: + 33 1 41 29 40 00

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd

Tel: + 353 1 609 7100

Ísland

Vistor hf

Sími: + 354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.

Tel: + 39 02 98011

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: + 371 67377 100

Lietuva

UAB AstraZeneca

Tel: +370 5 2660550

Tlf: + 47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH

Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 874 35 00

Portugal

Medinfar Produtos Farmaceuticos, S.A.

Tel: + 351 21 499 74 00

România

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: + 40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited

Tel: + 386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB o.z.

Tel: + 421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy

Puh/Tel: + 358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB

Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd

Tel: + 44 1582 836 836

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).