

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

1. LEGEMIDLETS NAVN

Possia 90 mg tabletter, filmdrasjerte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 90 mg ticagrelor.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Runde, bikonvekse, gule tabletter merket med "90" over "T" på den ene siden og umerket på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Possia, administrert sammen med acetylsalisylsyre (ASA), er indisert for profylakse mot ateroskrotiske hendelser hos voksne pasienter med akutt koronarsyndrom (ustabil angina, hjerteinfarkt uten ST-elevasjon [NSTEMI] eller med ST-elevasjon [STEMI]), inkludert pasienter som behandles medikamentelt og pasienter som behandles med perkutan koronar intervensjon (PCI) eller bypassgraft til koronararterie (CABG).

For mer informasjon, se pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandlingen med Possia skal startes med én enkelt startdose på 180 mg (to 90 mg tabletter) og deretter fortsettes behandlingen med en 90 mg tablett to ganger daglig.

Pasienter som tar Possia skal også ta ASA daglig, med mindre dette er spesielt kontraindisert. Etter en startdose med ASA, bør Possia gis sammen med en vedlikeholdsdose av ASA på 75-150 mg (se pkt. 5.1).

Det anbefales behandling inntil 12 måneder, med mindre det er klinisk indisert å avbryte behandlingen med Possia (se pkt. 5.1). Det er begrenset erfaring utover 12 måneder.

Hos pasienter med akutt koronarsyndrom (ACS) kan for tidlig seponering av eventuell blodplatehemmende behandling, inkludert Possia, føre til økt risiko for kardiovaskulær død eller hjerteinfarkt på grunn av pasientens underliggende sykdom. For tidlig seponering av behandlingen bør derfor unngås.

Opphold i behandlingen bør også unngås. Dersom en pasient hopper over en dose med Possia, skal han/hun bare ta én tablett på 90 mg (neste dose) til fastsatt tid.

Pasienter som behandles med klopidoogrel, kan gå direkte over til Possia dersom nødvendig (se pkt. 5.1). Overgang fra prasugrel til Possia er ikke undersøkt.

Spesielle grupper

Eldre pasienter

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Det foreligger ingen informasjon om behandling av pasienter på nyredialyse og derfor er ikke Possia anbefalt til disse pasientene.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Possia er ikke studert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. Bruk hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Pediatrike pasienter

Sikkerhet og effekt av Possia hos barn under 18 år ved godkjent indikasjon for voksne, er ikke fastsatt. Ingen data er tilgjengelige (se pkt. 5.1 og 5.2).

Administrasjonsmåte

For peroral bruk. Possia kan administreres med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 (se pkt 4.8).
- Aktiv patologisk blødning.
- Tidligere intrakraniell blødning (se pkt. 4.8).
- Moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).
- Samtidig administrasjon av ticagrelor og sterke CYP3A4-hemmere (for eksempel ketokonazol, klaritromycin, nefozodon, ritonavir og atazanavir) er kontraindisert da samtidig administrasjon kan medføre en betydelig økning i eksponering av ticagrelor (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blødningsrisiko

I fase 3-studien PLATO ([PLATElet Inhibition and Patient Outcomes], 18624 pasienter) var de viktigste ekskluderingskriteriene: en økt risiko for blødning, klinisk viktig trombocytopeni eller anemi, tidligere intrakraniell blødning, gastrointestinal blødning i løpet av de siste 6 månedene eller stor operasjon de siste 30 dager. Pasienter med akutt koronarsyndrom behandlet med Possia og ASA, viste en økt risiko for ikke-CABG Alvorlig blødning og i tillegg flere generelle blødninger som krevde medisinsk behandling, dvs. Alvorlig + Mindre PLATO-blødninger, men ikke fatale eller livstruende blødninger (se pkt. 4.8)

Derfor bør bruk av Possia hos pasienter med kjent risiko for blødning avveies mot fordelene relatert til forebygging av aterotrombotiske hendelser. Hvis det er klinisk indisert, bør Possia brukes med forsiktighet i følgende pasientgrupper:

- Pasienter med økt blødningstendens (f. eks. på grunn av nylig traume, nylig operasjon, koagulasjonssykdommer, aktiv eller nylig gastrointestinal blødning). Bruk av Possia er kontraindisert hos pasienter med aktiv patologisk blødning, hos pasienter som tidligere har hatt intrakraniell blødning og hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).
- Pasienter som samtidig får medikamenter som kan øke blødningsrisikoen (f.eks. ikke-steriode anti-inflammatoriske legemidler (NSAIDs), perorale antikoagulanter og/eller fibrinolytika) innen 24 timer før dosering med Possia.

Det foreligger ingen data om Possia med hensyn til den hemostatiske fordelene ved blodplatetransfusjoner. Possia i blodbanen kan hemme transfunderte blodplater. Siden samtidig

administrasjon av Possia med desmopressin ikke nedsatte templat-blødningstiden, er det usannsynlig at desmopressin vil være effektivt ved behandling av kliniske blødningshendelser (se pkt. 4.5).

Behandling med antifibrinolytika (aminokapronsyre eller traneksamsyre) og/eller rekombinant faktor VIIa kan øke hemostasen. Behandlingen med Possia kan gjenopptas etter at blødningsårsaken er identifisert og kontrollert.

Kirurgi

Pasienter bør rådes til å informere leger og tannleger om at de tar Possia før det planlegges noen operasjon og før det tas noen nye legemidler.

Hos PLATO-pasienter som fikk bypassgraft til koronararterie (CABG), ga Possia mer blødning enn klopido-rel ved avslutning innen en dag før operasjon, men en tilsvarende frekvens av alvorlige blødninger sammenlignet med klopido-rel etter avsluttet behandling to eller flere dager før operasjon (se pkt. 4.8). Hvis en pasient skal gjennomgå en elektiv operasjon og det ikke er ønskelig med noen anti-blodplateeffekt, bør behandling med Possia avbrytes 7 dager før operasjonen (se pkt. 5.1).

Pasienter med risiko for bradykardi

På grunn av observasjoner av hovedsakelig asymptomatiske ventrikulære pauser i en tidligere klinisk studie, ble pasienter med økt risiko for bradykardi (f.eks. pasienter uten pacemaker med syk-sinus-syndrom, AV-blokk av grad 2 eller 3 eller bradykardi-relatert synkope) ekskludert fra PLATO-hovedstudien som evaluerte sikkerheten og effekten av Possia. Possia bør derfor brukes med forsiktighet på grunn av den begrensede kliniske erfaringen med slike pasienter (se pkt. 5.1).

Det bør i tillegg utvises forsiktighet når Possia administreres sammen med legemidler som er kjent for å indusere bradykardi. Det er imidlertid ikke observert noen evidens for bivirkninger av klinisk betydning i PLATO-studien etter samtidig administrasjon med en eller flere legemidler som er kjent for å indusere bradykardi (f.eks. 96 % betablokkere, 33 % kalsiumblokkerene diltiazem og verapamil og 4 % digoksin) (se pkt. 4.5).

I Holter delstudien av PLATO hadde flere pasienter ventrikulære pauser på ≥ 3 sekunder med ticagrelor enn med klopido-rel under den akutte fasen av deres ACS. Økningen i Holter-detekterte ventrikulære pauser med ticagrelor var høyere hos pasienter med kronisk hjertesvikt enn i den totale studiegruppen under den akutte fasen av ACS, men ikke etter en måned med ticagrelor eller sammenlignet med klopido-rel. Det var ingen uønskede kliniske konsekvenser i forbindelse med denne ubalansen (inkludert synkope eller innsetting av pacemaker) i denne pasientgruppen (se pkt. 5.1).

Dyspné

Dyspné ble rapportert av 13,8 % av pasientene som ble behandlet med Possia og av 7,8 % av pasientene som ble behandlet med klopido-rel. Hos 2,2 % av pasientene vurderte den utprøvende lege at dyspnéen var relatert til behandlingen med Possia. Dyspnéepisodene er vanligvis milde til moderate og vil ofte forsvinne uten behov for å avbryte behandlingen. Pasienter med astma/KOLS kan ha en økt risiko for å få dyspné med Possia (se pkt. 4.8). Ticagrelor bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere astma og/eller KOLS. Mekanismen er ikke avklart. Hvis en pasient rapporterer nye, forlengede eller forverrede dyspnéepisoder, bør dette undersøkes grundig og behandlingen med Possia bør stoppes hvis den ikke tolereres.

Kreatininøkning

Kreatininnivået kan øke under behandling med Possia (se pkt. 4.8). Mekanismen er ikke avklart. Nyrefunksjon bør kontrolleres etter en måned og deretter i hht. vanlig medisinsk praksis, og det bør utvises spesiell oppmerksomhet overfor pasienter ≥ 75 år, pasienter med moderat/alvorlig nedsatt nyrefunksjon og de som får samtidig behandling med ARB.

Urinsyreøkning

I PLATO-studien hadde pasienter som ble behandlet med ticagrelor, en høyere risiko for hyperurikemi enn de pasientene som fikk klopido-rel (se pkt. 4.8). Det bør utvises forsiktighet når ticagrelor

administreres til pasienter med tidligere hyperurikemi eller urinsyreregikt. Som en forsiktighetsregel anbefales det ikke å bruke ticagrelor hos pasienter med urinsyre-nefropati.

Annet

Basert på forbindelsen observert i PLATO mellom vedlikehold av ASA-dose og relativ effekt av ticagrelor sammenlignet med klopido­grel, er samtidig administrasjon av Possia og høy vedlikeholdsdose av ASA (> 300 mg) ikke anbefalt (se pkt. 5.1).

Samtidig administrasjon av Possia og sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol, klaritromycin, nefazodon, ritonavir og atazanavir) er kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.5). Samtidig administrasjon kan medføre en betydelig økning av Possia-eksponering (se pkt. 4.5).

Samtidig administrasjon av ticagrelor med sterke CYP3A4-indusere (f.eks. rifampicin, deksametason, fenytoin, carbamazepin og fenobarbital) anbefales ikke da en samtidig administrasjon kan lede til nedsatt eksponering og effekt av ticagrelor (se pkt. 4.5).

Samtidig administrasjon av Possia og CYP3A4-substrater med smal terapeutisk indeks (f.eks. cisaprid og ergotalkaloider) er ikke anbefalt da ticagrelor kan øke eksponeringen av disse legemidlene (se pkt. 4.5). Samtidig bruk av Possia og simvastatin eller lovastatin i doser større enn 40 mg er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Det er anbefalt en nøye klinisk overvåking og laboratoriekontroll når det gis digoksin samtidig med Possia (se pkt. 4.5).

Det er ikke tilgjengelig data på bruk av Possia sammen med potente P-glykoprotein-hemmere (P-gp-hemmere, f.eks. verapamil, kinidin, cyclosporin) som kan øke ticagrelor-eksponering. Hvis bruk av begge ikke kan unngås, må samtidig bruk gjøres med forsiktighet (se pkt. 4.5).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ticagrelor er primært et CYP3A4-substrat og en mild hemmer av CYP3A4. Ticagrelor er også et P-gp-substrat og en svak P-gp-hemmer og kan øke eksponeringen av P-gp-substrater.

Andre legemidlers innvirkning på Possia

Legemidler som metaboliseres av CYP3A4 CYP3A4-hemmere

- Sterke CYP3A4-hemmere: Samtidig administrasjon av ketokonazol med ticagrelor økte C_{max} og AUC for ticagrelor henholdsvis 2,4 ganger og 7,3 ganger. C_{max} og AUC for den aktive metabolitten ble redusert med henholdsvis 89 % og 56 %. Andre sterke CYP3A4-hemmere (klaritromycin, nefazodon, ritonavir og atazanavir) kan forventes å ha en lignende effekt, og samtidig bruk med Possia er kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).
- Moderate CYP3A4-hemmere: Samtidig administrasjon av diltiazem med ticagrelor økte C_{max} med 69 % og AUC med 2,7 ganger for ticagrelor og reduserte den aktive metabolittens C_{max} med 38 %, og AUC var uforandret. Ticagrelor hadde ingen effekt på diltiazemnivåene i plasma. Andre moderate CYP3A4-hemmere (f.eks. amprenavir, aprepitant, erytromycin og flukonazol) kan forventes å ha en lignende effekt og kan også administreres sammen med Possia.

CYP3A4-induktorer

Samtidig administrasjon av rifampicin og ticagrelor reduserer C_{max} og AUC for ticagrelor med henholdsvis 73 % og 86 %. C_{max} for den aktive metabolitten var uforandret, og AUC ble redusert med 46 %. Andre CYP3A-induktorer (f.eks. deksametason, fenytoin, karbamazepin og fenobarbital) kan også forventes å redusere eksponeringen av Possia. Samtidig administrasjon av ticagrelor og potente CYP3A-induktorer kan redusere eksponering og effekt av ticagrelor (se pkt. 4.4).

Annet

Klinisk-farmakologiske interaksjonsstudier viste at samtidig administrasjon av ticagrelor med heparin, enoksaparin og ASA eller desmopressin ikke hadde noen effekt på farmakokinetikken til ticagrelor eller den aktive metabolitten eller på ADP-indusert blodplateaggregering sammenlignet med ticagrelor alene. Dersom det er klinisk indisert kan legemidler som endrer hemostasen brukes med forsiktighet i kombinasjon med Possia (se pkt. 4.4).

Det er ingen data tilgjengelig på samtidig bruk av Possia med potente P-gp-hemmere (f.eks. verapamil, kinidin, cyclosporin) som kan tyde på økt ticagrelor-eksponering. Dersom det er klinisk indisert, bør samtidig bruk av disse gjøres med forsiktighet (se pkt. 4.4).

Possias innvirkning på andre legemidler

Legemidler som metaboliseres av CYP3A4

- *Simvastatin*: Samtidig administrasjon av ticagrelor med simvastatin økte C_{max} med 81 % og AUC med 56 % for simvastatin og økte C_{max} med 64 % og AUC med 52 % for simvastatinsyre, med enkelte doble eller triple økninger. Samtidig administrasjon av ticagrelor med simvastatindoser på over 40 mg daglig kan føre til bivirkninger av simvastatin og bør avveies mot mulige fordeler. Simvastatin hadde ingen effekt på ticagrelornivåene i plasma. Possia kan ha en lignende effekt på lovastatin. Samtidig bruk av Possia og doser med simvastatin eller lovastatin større enn 40 mg er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).
- *Atorvastatin*: Samtidig administrasjon av atorvastatin og ticagrelor økte C_{max} med 23 % og AUC med 36 % for atorvastatinsyre. En lignende økning i AUC og C_{max} ble observert for alle atorvastatinsyremetabolitter. Disse økningene anses ikke som klinisk signifikante.
- En tilsvarende effekt på andre statiner som metaboliseres av CYP3A4, kan ikke utelukkes. Pasienter i PLATO som fikk ticagrelor, tok en rekke statiner uten bekymring for statin-sikkerhet blant de 93 % av PLATO-gruppen som tok disse legemidlene.

Ticagrelor en svak CYP3A4-inhibitor. Samtidig administrasjon av Possia og CYP3A4-substrater med smal terapeutisk indeks (f.eks. cisaprid eller ergotalkaloider) er ikke anbefalt da ticagrelor kan øke eksponeringen av disse legemidlene (se pkt. 4.4).

Legemidler som metaboliseres av CYP2C9

Samtidig administrasjon av Possia og tolbutamid ga ingen endring i plasmanivåene for noen av legemidlene, noe som antyder at ticagrelor ikke er en CYP2C9-hemmer og sannsynligvis ikke vil endre den CYP2C9-medierte metabolismen av legemidler som warfarin og tolbutamid.

Perorale kontraseptiver

Samtidig administrasjon av Possia og levonorgestrel og etinyløstradiol økte etinyløstradioleksponeringen med ca. 20 %, men endret ikke farmakokinetikken til levonorgestrel. Det forventes ingen klinisk relevant effekt på perorale kontraseptiver når levonorgestrel og etinyløstradiol administreres sammen med Possia.

P-glykoproteinsubstrater (P-gp) (inkludert digoksin, ciklosporin)

Samtidig administrasjon av Possia økte C_{max} med 75 % og AUC med 28 % for digoksin. De gjennomsnittlige digoksinnivåene økte ca. 30 % ved samtidig administrasjon med ticagrelor, og noen individuelle maksimumsverdier økte til det dobbelte. Ved tilstedeværelse av digoksin ble ikke C_{max} og AUC for ticagrelor eller den aktive metabolitten påvirket. Det anbefales derfor å iverksette relevant klinisk monitorering og/eller laboratoriemonitorering hvis det gis P-gp-avhengige legemidler med smal terapeutisk indeks, som digoksin eller ciklosporin, samtidig med Possia (se pkt. 4.4).

Annen samtidig behandling

Legemidler som er kjent for å inducere bradykardi

På grunn av observasjoner av hovedsakelig asymptomatiske ventrikkelpauser og bradykardi bør det utvises forsiktighet når Possia administreres samtidig med legemidler som er kjent for å inducere bradykardi (se pkt. 4.4). Det ble imidlertid ikke observert noen tegn på klinisk signifikante

bivirkninger i PLATO-studien etter samtidig administrasjon av ett eller flere legemidler som er kjent for å indusere bradykardi (f.eks. 96 % betablokkere, 33 % kalsiumblokkere diltiazem og verapamil og 4 % digoksin).

I PLATO-studien ble Possia etter vanlig praksis administrert sammen med ASA, protonpumpehemmere, statiner, betablokkere, angiotensinkonverterende enzymhemmere og angiotensinreseptorblokkere etter behov mot andre samtidige tilstander over lang tid, og også heparin, lavmolekylær heparin og intravenøse GpIIb/IIIa-hemmere over kort tid (se pkt. 5.1). Samtidig administrasjon med ett eller flere legemidler som er kjent for å indusere bradykardi (f.eks. 96 % betablokkere, 33 % kalsiumblokkere (slik som diltiazem og verapamil) og 4 % digoksin) ble observert i PLATO. Det ble ikke funnet noen tegn på klinisk signifikante interaksjoner med disse legemidlene.

Samtidig administrasjon av Possia og heparin, enoksaparin eller desmopressin hadde ingen effekt på aktivert partiell tromboplastintid (aPTT), aktivert koagulasjonstid (ACT) eller faktor Xa-analyse. På grunn av potensielle farmakodynamiske interaksjoner bør det imidlertid utvises forsiktighet ved samtidig administrasjon av Possia og legemidler som er kjent for å endre hemostasen (se pkt. 4.4).

På grunn av rapporter om unormale blødninger i huden med SSRI (f.eks. paroxetin, sertraline og citalopram) bør det utvises forsiktighet ved administrasjon av SSRI sammen med Possia da dette kan øke risikoen for blødning.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Kvinner som kan bli gravide, må bruke egnet prevensjon for å unngå graviditet under behandling med Possia.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av ticagrelor hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Possia er ikke anbefalt under graviditet.

Amming

Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av ticagrelor og dens aktive metabolitter i morsmelk (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Possia skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Ticagrelor hadde ingen effekt på fertilitet hos hann- eller hunndyr (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført noen studier vedrørende evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Possia forventes å ha ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Sikkerheten ved bruk av Possia hos pasienter med akutt koronarsyndrom (UA, NSTEMI og STEMI) ble evaluert i en stor pivotal fase 3-studie ([PLATElet Inhibition and Patient Outcomes]). Studien med 18624 pasienter sammenlignet pasienter som ble behandlet med Possia (startdose på 180 mg Possia og en vedlikeholdsdose på 90 mg to ganger daglig) med pasienter som ble behandlet med klopido­grel (startdose på 300-600 mg etterfulgt av en vedlikeholdsdose på 75 mg én gang daglig). Begge ble gitt sammen med acetylsalisylsyre (ASA) og annen standardbehandling.

De vanligst rapporterte bivirkningene hos pasienter som ble behandlet med ticagrelor, var dyspné, kontusjon og neseblødning, og disse bivirkningene forekom oftere i denne gruppen enn i gruppen som ble behandlet med klopidoogrel.

Tabellsammendrag av bivirkninger

Følgende bivirkninger er identifisert i studier med Possia (tabell 1).

Bivirkningene er klassifisert i henhold til hyppighet og organklasser. Frekvenskategoriene er definert i henhold til følgende konvensjoner: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1 Bivirkninger klassifisert etter frekvens og organklasser (SOC)		
Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Organklasser		
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>		
		Hyperurikemi ^a
<i>Psykiatriske lidelser</i>		
		Forvirring
<i>Nevrologiske sykdommer</i>		
	Intrakraniell blødning ^b , svimmelhet hodepine	Paresesi
<i>Øyesykdommer</i>		
	Øyeblødning (intraokulær, konjunktival, retinal)	
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>		
	Vertigo	Blødning i øret, vertigo
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>		
Dyspné ^c neseblødning	Hemoptyse	
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>		
Gastrointestinal blødning ^d	Hematemese, gastrointestinal blødning ^b , hemoroidal blødning, gastritt, blødninger i munn (inkl. gingival blødning), oppkast, diaré, magesmerter, kvalme, dyspepsi	Forstoppelse, retroperitoneal blødning ^b
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>		
Blåmerker ^e , subkutan eller dermal blødning ^b	Utslett, pruritus	
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>		
		Hemartrose
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>		
	Urinveis-blødning ^h	
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>		
	Vaginal blødning (inkl. metroragi)	
<i>Undersøkelser</i>		

Tabell 1 Bivirkninger klassifisert etter frekvens og organklasser (SOC)		
Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
		Økt blodkreatinin
<i>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</i>		
Blødning på prosedyrestedet ^a	Blødning etter prosedyre, blødning	Sårblødning, blødning ved traumer
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>		
	Øverfølsomhet, inkludert angioødem.	

Flere relaterte bivirkningsbetegnelser er gruppert sammen i tabellen og omfatter medisinske uttrykk som beskrevet nedenfor:

- ^a Hyperurikemi, økt urinsyre i blodet
- ^b Hjerneblødning, intrakraniell blødning, (blødnings)slag
- ^c Dyspné, dyspné ved anstrengelse, dyspné ved hvile, nattlig dyspné
- ^d Gastrointestinal blødning, blødning i endetarm, intestinal blødning, melena, okkult blødning
- ^e Gastrointestinalt blødende sår, blødende magesår, blødende duodenalsår, blødende peptisk magesår
- ^f Subkutan hematom, blødning i huden, subkutan blødning, petekkier
- ^g Kontusjon, hematom, ekkymose, økt tendens til blåmerker, traumatisk hematom
- ^h Hematuri, forekomst av blod i urin, blødning i urinveier
- ⁱ Blødning på sted for blodkarpunktering, hematom på sted for blodkarpunktering, blødning på injeksjonsstedet, blødning på kateterstedet
- [#] Bivirkningen hemartose ble ikke rapportert i ticagrelor-gruppen (n=9235) av PLATO-studien, frekvensen er regnet ut ved å bruke øvre grense av 95 % konfidensiellintervall for punkttestimat (basert på 3/X, der X representerer det totale antall prøver f.eks. 9235). Dette er regnet ut som 3/9235 som tilsvarer hyppighetskategorien "sjeldne".

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Blødning

Sammendrag av blødningshyppighet i PLATO-studien vises i tabell 2.

Tabell 2 – Kaplan-Meier-estimat av blødningshyppighet ved behandling

	Possia (% år) N=9235	Klopidogrel (% år) N=9186	p-verdi
PLATO Totalt Alvorlig	11,6	11,2	0,4336
PLATO Alvorlig fatal/livstruende	5,8	5,8	0,6988
Ikke-CABG PLATO Alvorlig	4,5	3,8	0,0264
Ikke-prosedural PLATO Alvorlig	3,1	2,3	0,0058
PLATO Totalt Alvorlig + Mindre	16,1	14,6	0,0084
Ikke-prosedural PLATO Alvorlig + Mindre	5,9	4,3	<0,0001
TIMI-definert Alvorlig	7,9	7,7	0,5669
TIMI-definert Alvorlig + Mindre	11,4	10,9	0,3272

Definisjoner av blødningskategorier:

Alvorlig fatal/Livstruende blødning: Klinisk manifestert med > 50 g/l reduksjon i hemoglobin eller ≥ 4 røde celleenheter transfundert; eller fatal; eller intrakraniell; eller intraperikardiell med hjertetamponade; eller med hypovolemisk sjokk eller alvorlig hypotensjon som krever pressorer eller operasjon.

Alvorlig Annet: Klinisk manifestert med 30-50 g/l reduksjon i hemoglobin eller 2-3 røde celleenheter transfundert; eller betydelig svekkelse.

Mindre blødning: Krever medisinsk intervensjon for å stoppe eller behandle blødning.

TIMI Alvorlig blødning: Klinisk manifestert med > 50 g/l reduksjon i hemoglobin eller intrakraniell blødning.

TIMI Mindre blødning: Klinisk manifestert med 30-50 g/l reduksjon i hemoglobin.

Possia og klopidogrel viste ingen forskjell i frekvens av PLATO Alvorlig fatal/livstruende blødning, PLATO totalt alvorlig blødning, TIMI alvorlig blødning eller TIMI mindre blødning (tabell 2). Men

det forekom flere PLATO-kombinerte alvorlige + mindre blødninger med ticagrelor sammenlignet med klopido­grel. Noen få pasienter i PLATO hadde fatale blødninger: 20 (0,2 %) for ticagrelor og 23 (0,3 %) for klopido­grel (se pkt. 4.4).

Alder, kjønn, vekt, rase, geografisk region, sammenfallende lidelser, samtidig behandling og medisinsk historie, inkludert tidligere slag eller forbigående iskemisk anfall, ga ingen forutsigelse hverken om total eller ikke prosedyre-relatert PLATO alvorlig blødning. Ingen spesiell gruppe kunne derfor identifiseres for å ha risiko for blødning.

CABG-relatert blødning: I PLATO hadde 42 % av de 1584 pasientene (12 % av gruppen) som gjennomgikk operasjon med bypassgraft til koronararterie (CABG) en PLATO alvorlig fatal/livstruende blødning, og det var ingen forskjell mellom behandlingsgruppene. Fatal CABG-blødning forekom hos 6 pasienter i hver behandlingsgruppe (se pkt. 4.4).

Blødning som ikke var relatert til CABG eller annen prosedyre: Det var ingen forskjell mellom Possia og klopido­grel for ikke-CABG PLATO-definert alvorlig fatal/livstruende blødning, men PLATO-definert Totalt Alvorlig, TIMI Alvorlig og TIMI Alvorlig + Mindre blødning var vanligere med ticagrelor. Og da man fjernet alle prosedyrerelaterte blødninger, forekom det flere blødninger med ticagrelor enn med klopido­grel (tabell 2). Avbrudd av behandlingen på grunn av blødning som ikke var relatert til noen prosedyre, forekom hyppigere med ticagrelor (2,9 %) enn med klopido­grel (1,2 %; $p<0,001$).

Intrakraniell blødning: Det var flere intrakranielle blødninger som ikke var relatert til noen prosedyre, med ticagrelor (n=27 blødninger hos 26 pasienter, 0,3 %) enn med klopido­grel (n=14 blødninger, 0,2 %), og av disse var det 11 fatale blødninger med ticagrelor og 1 fatal blødning med klopido­grel. Det var ingen forskjell i samlet antall fatale blødninger.

Dyspné

Dyspné, som er en følelse av åndenød, er rapportert av pasienter behandlet med Possia. Dyspné-bivirkninger (dyspné, hviledyspné, anstrengelsesdyspné, paroksysmal nokturnal dyspné og nokturnal dyspné) opptrådte totalt hos 13,8 % av pasientene som ble behandlet med ticagrelor og hos 7,8 % av pasientene som ble behandlet med klopido­grel. Hos 2,2 % av pasientene som fikk ticagrelor og hos 0,6 % av pasientene som tok klopido­grel vurderte den utprøvende lege at dyspnéen var relatert til behandlingen i PLATO-studien og 13 var alvorlige (0,14 % ticagrelor; 0,02 % klopido­grel) (se pkt. 4.4). De fleste rapporterte symptomer på dyspné var av mild til moderat intensitet, og de fleste ble rapportert som engangsepisoder tidlig etter behandlingsstart.

Sammenlignet med klopido­grel kan pasienter som har astma/KOLS og som behandles med ticagrelor, ha en økt risiko for å få en ikke alvorlig dyspné (3,29 % ticagrelor versus 0,53 % klopido­grel) og alvorlig dyspné (0,38 % ticagrelor versus 0,00 % klopido­grel). I absolutte termer var denne risikoen høyere enn i den totale PLATO-gruppen. Ticagrelor bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere astma og/eller KOLS (se pkt. 4.4).

Ca. 30 % av alle episoder var borte innen 7 dager. PLATO-studien inkluderte pasienter med kongestiv hjertesvikt, kronisk obstruktiv lungesykdom eller astma ved baseline. Disse pasientene, samt eldre pasienter, rapporterte oftere om dyspné. 0,9 % av pasientene som tok Possia, avbrøt studiemedisinen på grunn av dyspné sammenlignet med 0,1 % som tok klopido­grel. Den høyere forekomsten av dyspné med Possia er ikke forbundet med ny eller forverret hjerte- eller lungesykdom (se pkt. 4.4). Possia påvirker ikke målinger av lungefunksjon.

Undersøkelser

Øning i kreatinin: I PLATO økte serumkreatinin-konsentrasjonen signifikant med over 30 % hos 25,5 % av pasientene som fikk ticagrelor, sammenlignet med 21,3 % av pasientene som fikk klopido­grel, og med mer enn 50 % hos 8,3 % av pasientene som fikk ticagrelor, sammenlignet med 6,7 % av pasientene som fikk klopido­grel. Økning i kreatinin med mer enn 50 % var mer uttalt hos pasienter over 75 år (ticagrelor 13,6 % mot klopido­grel 8,8 %), hos pasienter med alvorlig nedsatt

nyrefunksjon ved baseline (ticagrelor 17,8 % versus klopido­grel 12,5 %) og hos pasienter som fikk samtidig behandling med ARB (ticagrelor 11,2 % versus klopido­grel 7,1 %). Innenfor disse subgruppene var nyre-relaterte alvorlige bivirkninger og bivirkninger som medførte avslutning av studiemedisin, like mellom behandlingsgruppene. Totalt antall nyre-bivirkninger som ble rapportert, var 4,9 % for ticagrelor versus 3,8 % for klopido­grel. Det var imidlertid en tilsvarende prosentandel av bivirkningene som ble vurdert av utprøvende lege til å være behandlingsrelatert: 54 (0,6 %) for ticagrelor og 43 (0,5 %) for klopido­grel.

Forhøyede urinsyrenivåer: I PLATO-studien økte urinsyrekonsentrasjonen i serum til over den øvre grensen av det normale hos 22 % av pasientene som fikk ticagrelor, sammenlignet med 13 % av pasientene som fikk klopido­grel. Den gjennomsnittlige urinsyrekonsentrasjonen i serum økte ca. 15 % med ticagrelor sammenlignet med ca. 7,5 % med klopido­grel. Etter at behandlingen var avsluttet, ble den redusert til ca. 7 % for ticagrelor, mens det ikke ble observert noen reduksjon for klopido­grel. Hyperurikemi-bivirkninger som ble rapportert var 0,5 % for ticagrelor versus 0,2 % for klopido­grel. Av disse bivirkningene ble 0,05 % for ticagrelor versus 0,02 % for klopido­grel vurdert som relatert til studielegemidlene av den utprøvende lege. For urinsyregikt var rapporterte bivirkninger 0,2 % for ticagrelor versus 0,1 % for klopido­grel. Ingen av disse bivirkningene ble vurdert som relatert til studielegemidlet.

4.9 Overdosering

Ticagrelor blir godt tolerert i enkeltdoser opptil 900 mg. Gastrointestinal toksisitet var dosebegrensende i en studie med økende enkeltdoser. Andre kliniske relevante bivirkninger som kan opp­tre ved overdose, omfatter dyspné og ventrikulære pauser (se pkt. 4.8).

Ved overdose bør man være oppmerksom på disse bivirkningene og vurdere EKG-monitorering.

Det finnes foreløpig ingen kjent antidot som reverserer effekten av Possia, og Possia forventes ikke å være dialyserbart (se pkt. 4.4). Behandling av overdose skal skje i henhold til standard medisinsk praksis på stedet. Forventet virkning av for høy Possia-dose er forlenget periode med blødningsrisiko forbundet med blodplatehemming. Hvis det opp­står blødning, skal det iverksettes relevante støttetiltak.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hemmere av blodplateaggregasjon, ekskl. heparin, ATC-kode: B01AC24

Virkningsmekanisme

Possia inneholder ticagrelor som tilhører den kjemiske klassen cyklopentyl-triasolopyrimidiner (CPTP) og er en selektiv adenosindifosfat (ADP)-reseptorantagonist. Den virker på P2Y₁₂ ADP-reseptoren som hindrer ADP-mediert blodplateaktivering og -aggregering. Ticagrelor er oralt aktivt, og interagerer reversibelt med blodplate-P2Y₁₂ ADP-reseptoren. Ticagrelor interagerer ikke med selve ADP-bindingstedet, men interagerer med blodplate-P2Y₁₂ ADP-reseptoren og hindrer signaltransduksjon.

Farmakodynamiske effekter

Innsettende effekt

Hos pasienter på ASA og med stabil koronararteriesykdom viste ticagrelor en rask farmakologisk effekt, demonstrert ved en gjennomsnittlig hemming av blodplateaggregering (IPA) på ca. 41 % 0,5 timer etter startdosen på 180 mg, med en maksimal IPA-effekt på 89 % innen 2-4 timer etter dosering, som ble opprettholdt i 2-8 timer. 90 % av pasientene oppnådde IPA > 70 % innen 2 timer etter dosering.

Avtakende effekt

Dersom en CABG-prosedyre er planlagt, er det en økt risiko for blødning med ticagrelor sammenlignet med klopido­grel ved seponering mindre enn 96 timer før prosedyren.

Bytte fra klopido­grel

Bytte fra klopido­grel til ticagrelor resulterte i en absolutt IPA-økning på 26,4 % og bytte fra ticagrelor til klopido­grel førte til en absolutt IPA-reduksjon på 24,5 %. Pasienter kan bytte fra klopido­grel til ticagrelor uten at platehemmende­effekt reduseres (se pkt. 4.2).

Klinisk effekt og sikkerhet

PLATO-studien som omfattet 18624 pasienter som i løpet av de siste 24 timer hadde hatt begynnende symptomer på ustabil angina (UA), hjerteinfarkt uten ST-elevasjon (NSTEMI) eller hjerteinfarkt med ST-elevasjon (STEMI), og ble først behandlet medisinsk, eller med perkutan koronar intervensjon (PCI) eller med bypassgraft til koronararterie (CABG) (se pkt. 4.1).

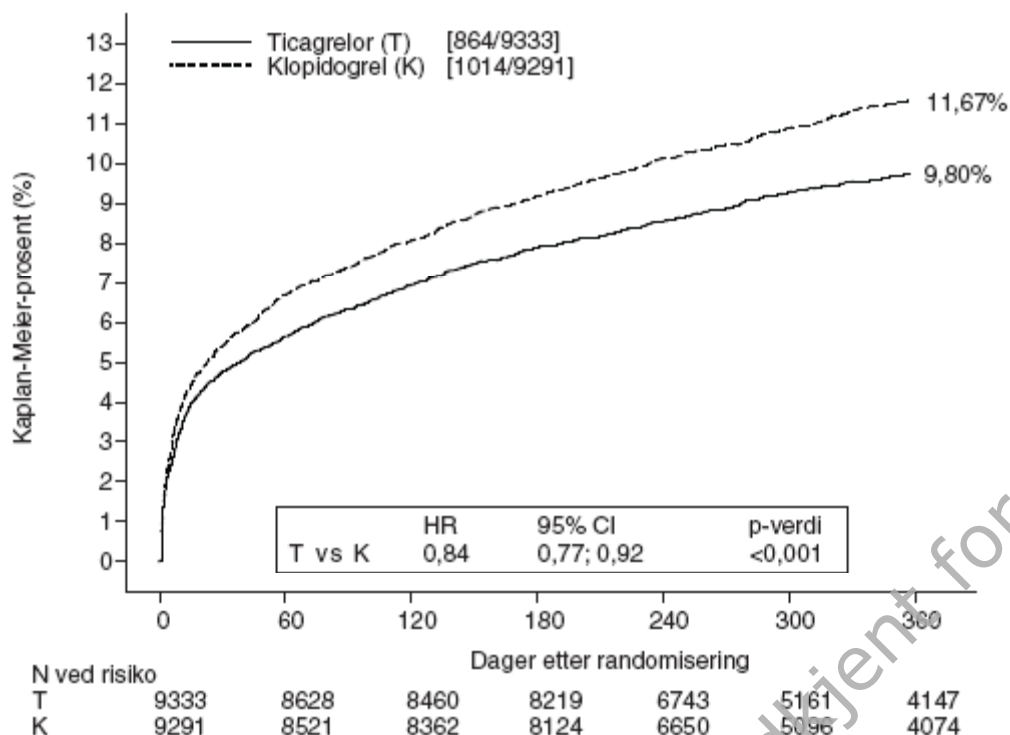
Som tillegg til daglig ASA var ticagrelor 90 mg to ganger daglig bedre enn 75 mg klopido­grel daglig for å forebygge det sammensatte endepunktet kardiovaskulær [CV] død, hjerteinfarkt [MI] eller slag, der forskjellen skyldtes kardiovaskulær død og hjerteinfarkt. Pasientene fikk 300 mg startdose med klopido­grel (600 mg er mulig dersom de fikk PCI) eller 180 mg ticagrelor.

Dette resultatet vistes tidlig (absolutt risiko-reduksjon [ARR] 0,6 % og relativ risiko-reduksjon [RRR] på 12 % etter 30 dager), med en kontinuerlig behandlingseffekt over hele 12-månedersperioden, som ga ARR 1,9 % per år med RRR på 16 %. Dette antyder at det er gunstig å behandle pasienter med ticagrelor i inntil 12 måneder (se pkt. 4.2). Behandling av 54 ACS-pasienter med ticagrelor fremfor klopido­grel vil hindre 1 aterotrombotisk hendelse. Behandling av 91 pasienter vil hindre ett kardiovaskulært dødsfall (se fig. 1 og tabell 3).

Den overlegne behandlingseffekten av ticagrelor sammenlignet med klopido­grel ser ut til å være konsekvent på tvers av mange subgrupper, inkludert vekt, kjønn, eventuell tidligere diabetes mellitus, forbigående iskemisk anfall eller slag uten blødning, eller revaskularisering, samtidige behandlinger inkludert hepariner, GpIIb/IIIa-hemmere og protonpumpehemmere (se pkt. 4.5), endelig indeks hendelsesdiagnose (STEMI, NSTEMI eller UA), og behandlingsalternativ bestemt ved randomisering (invasiv eller medisinsk).

Det ble observert en svakt signifikant behandlingsinteraksjon i forhold til region, der HR for det primære endepunktet favoriserer ticagrelor i resten av verden, men favoriserer klopido­grel i Nord-Amerika, som representerte ca. 10 % av den samlede populasjonen som ble studert (p-verdi på interaksjon=0,045). Forklarende analyser tyder på en mulig forbindelse med ASA-dosen. For eksempel ble det observert redusert effekt av ticagrelor med økende ASA-doser. Kontinuerlig daglige ASA-doser sammen med Possia bør være 75-150 mg (se pkt. 4.2 og 4.4).

Figur 1 viser estimert risiko for første hendelse av det sammensatte effektendepunktet.



Figur 1 – Tid til første forekomst av kardiovaskulær død, MI og slag (PLATO)

Possia reduserte forekomsten av det primære sammensatte endepunktet sammenlignet med klopido­grel i både UA/NSTEMI- og STEMI-populasjonen (tabell 3).

Tabell 3 -Utgangshendelser i PLATO

	Possia (% pasienter med hendelser) N=9333	Klopido­grel (% pasienter med hendelser) N=9291	ARR ^a (%/vr)	RRR ^a (%) (95% CI)	p-verdi
Kardiovaskulær død/hjerteinfarkt (ekskl. stille hjerteinfarkt) eller slag	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Invasivt tiltak	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Medisinsk tiltak	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^d
Kardiovaskulær død	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
Hjerteinfarkt (ekskl. stille hjerteinfarkt) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Slag	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Totalmortalitet, hjerteinfarkt (ekskl. stille hjerteinfarkt) eller slag	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
Kardiovaskulær død, totale hjerteinfarkt, slag, SRI, RI, TIA, andre ATEc	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Totalmortalitet	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^d
Sikker stenttrombose	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^d

- ^a ARR = absolutt risiko-reduksjon; RRR = relativ risiko-reduksjon = (1-hazard-ratio) x 100 %. En negativ RRR-verdi indikerer en relativ risiko-økning.
- ^b Ekskluderer stille hjerteinfarkt.
- ^c SRI = alvorlig tilbakevendende iskemi; RI = tilbakevendende iskemi; TIA = forbigående iskemisk anfall; ATE = arteriell trombosehendelse. Total hjerteinfarkt inkluderer stille hjerteinfarkt, med datoen for hendelsen satt til datoen det ble oppdaget.
- ^d Nominell signifikansverdi; alle andre er formelt statistisk signifikante ved forhåndsdefinert hierarkisk testing.

Holter-substudie

For å studere forekomsten av ventrikulære pauser og andre arytmiepisoder i PLATO-studien, utførte utprøverne Holter-monitorering i et utvalg på nesten 3000 pasienter. For ca. 2000 av disse ble det registrert målinger både i den akutte fasen av det akutte koronarsyndromet (ACS) og etter én måned. Den primære variabelen var forekomsten av ventrikulære pauser ≥ 3 sekunder. Det var flere pasienter som hadde ventrikulære pauser med ticagrelor (6,0 %) enn med klopido­grel (3,5 %) i den akutte fasen, og henholdsvis 2,2 % og 1,6 % etter én måned (se pkt. 4.4). Økningen i ventrikulære pauser i den akutte fasen av ACS var mer uttalt enn hos ticagrelor-pasientene med tidligere CHF (9,2 % versus 5,4 % hos pasienter uten tidligere CHF; for klopido­grel-pasienter, 4,0 % hos de med versus 3,6 % hos de uten tidligere CHF). Denne ubalansen var ikke tilstede etter en måned: 2,0 % mot 2,1 % for ticagrelor-pasienter hhv. med og uten tidligere CHF; og 3,8 % mot 1,4 % med klopido­grel. Det var imidlertid ingen uheldige kliniske konsekvenser forbundet med denne ubalansen (inkludert ved innsetting av pacemaker) i denne pasientpopulasjonen.

PLATO genetisk substudie

CYP2C19- og ABCB1-genotyping av 10285 pasienter i PLATO-studien gav muligheten til å sammenligne effekt og genotypegrupper i PLATO-resultatene. Ticagrelors overlegne evne til å redusere alvorlige kardiovaskulære hendelser sammenlignet med klopido­grel ble ikke signifikant påvirket av pasientens CYP2C19- eller ABCB1-genotype. På samme måte som i den samlede PLATO-studien, var det ingen forskjell i samlet PLATO Alvorlig blødning mellom ticagrelor og klopido­grel, uansett CYP2C19- eller ABCB1-genotype. Ikke-CABG PLATO Alvorlig blødning økte med ticagrelor sammenlignet med klopido­grel hos pasienter med et eller flere CYP2C19 tap av allelfunksjon, men på lignende måte som for klopido­grel hos pasienter uten tap av allelfunksjon.

Kombinert effekt- og sikkerhetssammensetning

Den kombinerte effekt- og sikkerhetssammensetning (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, slag eller PLATO-definert "Totalt Alvorlig" blødning) indikerer at effektfordelen ved Possia sammenlignet med klopido­grel ikke utlignes av de alvorlige blødningshendelsene (ARR 1,4 %, RRR 8 %, HR 0,92; $p=0,0257$) i løpet av 12 måneder etter akutt koronarsyndrom.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Possia i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen for den godkjente indikasjonen (se pkt. 4.2 og 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ticagrelor viser lineær farmakokinetikk, og eksponering av ticagrelor og den aktive metabolitten (AR-C124910XX) er omtrentlig doseproporsjonal opptil 1260 mg.

Absorpsjon

Absorpsjonen av ticagrelor er rask, med en median $t_{\max}$ på ca. 1,5 timer. Dannelsen av den viktigste sirkulerende metabolitten AR-C124910XX (også aktiv) fra ticagrelor skjer raskt, med en median $t_{\max}$ på ca. 2,5 timer. Etter peroral administrasjon av ticagrelor 90 mg i fastende tilstand, er $C_{\max}$ 529 ng/ml og AUC er 3451 ng*t/ml. Metabolittforholdene er 0,28 for $C_{\max}$ og 0,42 for AUC.

Den gjennomsnittlige, absolutte biotilgjengeligheten for ticagrelor ble beregnet til 36 %. Inntak av et fettrikt måltid resulterte i en 21 % økning i AUC for ticagrelor og 22 % reduksjon i $C_{\max}$ for den aktive metabolitten, men hadde ingen innvirkning på $C_{\max}$ for ticagrelor eller AUC for den aktive

metabolitten. Disse små endringene anses som minimalt klinisk signifikante. Ticagrelor kan derfor gis med eller uten mat. Både ticagrelor og den aktive metabolitten er P-gp-substrater.

Distribusjon

Steady-state-distribusjonsvolumet for ticagrelor er 87,5 L. Ticagrelor og den aktive metabolitten bindes i stor grad til plasmaprotein hos mennesker (> 99,0 %).

Biotransformasjon

CYP3A4 er det viktigste enzymet som metaboliserer ticagrelor. Dannelsen av den aktive metabolitten og dens interaksjon med andre CYP3A-substrater går fra aktivering til hemming.

Den viktigste metabolitten til ticagrelor er AR-C124910XX, som også er aktiv vist ved *in vitro*-binding til blodplate-P2Y₁₂ ADP-reseptoren. Den systemiske eksponeringen for den aktive metabolitten er ca. 30-40 % av den som oppnås for ticagrelor.

Eliminasjon

Ticagrelor elimineres primært via levermetabolisme. Ved administrasjon av radiomerket ticagrelor gjenfinnes gjennomsnittlig ca. 84 % av dosen (57,8 % i feces, 26,5 % i urin). Gjenfunnet ticagrelor og den aktive metabolitten i urin var begge under 1 % av dosen. Den primære eliminasjonsveien for den aktive metabolitten er sannsynligvis via gallesekresjon. Gjennomsnittlig $t_{1/2}$ var ca. 7 timer for ticagrelor og 8,5 timer for den aktive metabolitten.

Spesielle populasjoner

Eldre

Høyere eksponeringer av ticagrelor (ca. 25 % for både C_{max} og AUC) og den aktive metabolitten ble observert hos eldre (≥ 75 år) ACS-pasienter sammenlignet med yngre pasienter ved farmakokinetisk populasjonsanalyse. Disse forskjellene anses ikke som klinisk signifikante (se pkt. 4.2).

Pediatrik populasjon

Ticagrelor er ennå ikke evaluert i en pediatrik populasjon (se pkt. 4.2 og 5.1).

Kjønn

Høyere eksponeringer av ticagrelor og den aktive metabolitten ble observert hos kvinner sammenlignet med menn. Forskjellene anses ikke som klinisk signifikante.

Nedsatt nyrefunksjon

Eksponering av ticagrelor og den aktive metabolitten var ca. 20 % lavere hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

C_{max} og AUC for ticagrelor var hhv. 12 % og 23 % høyere hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon sammenlignet med tilsvarende friske pasienter (se pkt. 4.2). Ticagrelor er ikke studert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon, og bruk hos disse pasientene er kontraindisert. Passia skal brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

Etnisitet

Pasienter av asiatisk opprinnelse har en gjennomsnittlig 39 % høyere biotilgjengelighet sammenlignet med kaukasiske pasienter. Pasienter som identifiserte seg som svarte, hadde 18 % lavere biotilgjengelighet for ticagrelor sammenlignet med kaukasiske pasienter. I kliniske farmakologiske studier var eksponeringen (C_{max} og AUC) av ticagrelor hos japanske pasienter ca. 40 % (20 % etter justering for kroppsvekt) høyere enn hos kaukasiske pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data for ticagrelor og dens viktigste metabolitt indikerer ingen spesiell risiko for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved enkel og gjentatt dosering eller gentoksitet.

Gastrointestinal irritasjon ble observert hos flere dyrearter ved klinisk relevante eksponeringsnivåer (se pkt. 4.8).

Hos hunnrotter ga høye doser med ticagrelor økt forekomst av tumorer i uterus (adenokarsinomer) og en økt forekomst av leveradenomer. Årsaksmekanismen til tumorer i uterus er sannsynligvis hormonell ubalanse som kan lede til tumorer hos rotter. Årsaksmekanismen for leveradenomer er sannsynligvis en gnagerspesifikk enzyminduksjon i leveren. Det anses derfor som lite sannsynlig at kreftfunnene er relevante for mennesker.

Hos rotter ble det sett mindre alvorlige utviklingsanomalier hos avkom hvis moren fikk toksiske doser (sikkerhetsmargin på 5.1). Hos kaniner var det en liten forsinkelse i lever- og skjelettutvikling hos fostre der moren fikk høye, men ikke toksiske doser (sikkerhetsmargin på 4.5).

Studier av rotter og kaniner har vist reproduktiv toksisitet med noe redusert vektøkning hos moren og redusert neonatal levedyktighet og fødselsvekt, med forsinket vekst. Ticagrelor førte til uregelmessige sykluser (for det meste forlengede sykluser) hos hunnrotter, men innvirket ikke på generell fertilitet hos hann- eller hunnrotter. Farmakokinetiske studier som er utført med radiomerket ticagrelor, har vist at ticagrelor og dens metabolitter utskilles i morsmelk hos rotter (se pkt. 4.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kjerne

Mannitol (E421)

Dibasisk kalsiumfosfat

Magnesiumstearat (E470b)

Natriumstivelsesglykolat

Hydroksypropylcellulose (E463)

Drasjering

Talkum

Titandioksid (E171)

Gult jernoksid (E172)

Polyetylenglykol 400

Hypromellose (E464)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsforhold.

6.5 Emballasje (type og innhold)

- Transparente blisterbrett av PVC-PVDC/Al (med sol/måne-symboler) med 10 tabletter; esker med 60 tabletter (6 blisterbrett) og 180 tabletter (18 blisterbrett).
- Transparente kalenderblisterbrett av PVC-PVDC/Al (med sol/måne-symboler) med 14 tabletter; esker med 14 tabletter (1 blisterbrett, 56 tabletter (4 blisterbrett) og 168 tabletter (12 blisterbrett)
- Transparente, perforerte endose blisterbrett av PVC-PVDC/Al med 10 tabletter; esker med 100 x1 tabletter (10 blisterbrett)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/656/001-006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 3.desember 2010

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJØNER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Sverige

eller

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

- **Offisiell batch release**

I henhold til artikkel 114 av direktiv 2001/83/EF vil offisiell batch release utføres av et statlig laboratorium eller et laboratorium utnevnt for dette formålet.

C ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Legemiddelovervåkningssystem

Innehaver av markedsføringstillatelsen må sørge for at legemiddelovervåkningssystemet presentert i Modul 1.8.1 i markedsføringstillatelsen, er på plass og fungerer før legemidlet bringes på markedet og deretter så lenge som legemidlet er på markedet.

Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre studier og ytterligere aktiviteter vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i legemiddelovervåkingsplanen og andre oppfølgingsplaner i henhold til godkjent RMP, presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver oppdatering av RMP som er godkjent av Den vitenskapelige komiteen for legemidler til human bruk (CHMP).

I henhold til CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use, skal den oppdaterte RMP sendes inn på samme tidspunkt som den neste periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (Periodic Safety Update Report PSUR).

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

1. når det fremkommer ny informasjon av betydning for den gjeldende sikkerhetsspesifikasjonen (Safety Specification), legemiddelovervåkingsplanen eller risikominimeringsaktiviteter
2. innen 60 dager etter at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd
3. på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

Ikke relevant.

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ESKE MED 90 mg FILMDRASJERTE TABLETTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Possia 90 mg filmdrasjerte tabletter
ticagrelor

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 90 mg ticagrelor

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter
100 x1 filmdrasjerte tabletter
168 filmdrasjerte tabletter
180 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

possia 90 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

PERFORERT ENDOSEBLISTER (100 x 1 TABLETTER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Possia 90 mg tabletter
ticagrelor

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER (10 TABLETTER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Possia 90 mg tabletter
ticagrelor

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Sol/måne-symbol

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

KALENDERBLISTER (14 TABLETTER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Possia 90 mg tabletter
ticagrelor

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Man Tir Ons Tor Fre Lør Søn
Sol/måne-symbol

B. PAKNINGSVEDLEGG

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Possia 90 mg filmdrasjerte tabletter ticagrelor

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Possia er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Possia
3. Hvordan du bruker Possia
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Possia
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere ytterligere informasjon

1. Hva Possia er og hva det brukes mot

Hva Possia er

Possia inneholder et virkestoff som kalles ticagrelor. Dette tilhører en gruppe legemidler som kalles "blodplatehemmere".

Hvordan Possia virker

Possia påvirker celler som kalles "blodplater" (trombocytter). Disse svært små blodcellene hjelper til med å stoppe blødninger ved klumpe seg sammen for å tette små hull i blodårer som er kuttet opp eller skadet.

Blodplatene kan imidlertid danne propper på innsiden av syke/skadde blodårer i hjertet og hjernen. Dette kan være svært farlig fordi:

- proppen kan stoppe blodgjennomstrømningen fullstendig. Dette kan forårsake hjerteinfarkt (myokardinfarkt) eller slag, eller
- proppen kan delvis blokkere blodårene til hjertet. Dette kan redusere blodgjennomstrømningen til hjertet og kan gi brystmerter som kommer og går (kalles "ustabil angina").

Possia hjelper til med å hindre klumping av blodplater. Dette reduserer sjansen for at det dannes en blodpropp som kan redusere blodgjennomstrømningen.

Hva Possia brukes mot

Possia skal bare brukes av voksne. Du har fått Possia fordi du har hatt:

- et hjerteinfarkt, eller
- ustabil angina (angina eller brystmerter som ikke er godt kontrollert).

Possia reduserer risikoen for at du får et nytt hjerteinfarkt eller slag eller dør av en sykdom som har tilknytning til hjertet ditt eller blodårer.

2. Hva du må vite før du bruker Possia

Bruk ikke Possia

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor ticagrelor eller et av de andre innholdsstoffene i Possia (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har blødninger nå eller nylig har hatt blødninger i kroppen, som for eksempel i magen eller tarmen på grunn av magesår.
- hvis du har moderat til alvorlig leversykdom
- dersom du tar noen av de følgende legemidlene: ketokonazol (brukes til å behandle soppinfeksjoner), klaritromycin (brukes til å behandle bakterieinfeksjoner), nefazodon (et legemiddel mot depresjon), ritonavir og atazanavir (brukes til å behandle HIV-infeksjoner og AIDS).
- hvis du har hatt slag med hjerneblødning.

Bruk ikke Possia hvis noe av det ovennevnte gjelder for deg. Dersom du er usikker, snakk med lege eller apotek før du tar Possia.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller tannlege før du bruker Possia:

- dersom du har økt blødningsrisiko på grunn av:
 - en nylig alvorlig skade
 - nylig operasjon (inkludert tannoperasjon)
 - du har en sykdom som påvirker blodkoagulasjonen
 - nylig blødning fra magen eller tarmen (som magesår eller polyper i tykktarmen)
- dersom du skal opereres (inkludert tannoperasjon) mens du tar Possia. Dette er på grunn av den økte blødningsrisikoen. Legen din kan be deg slutte å ta Possia 7 dager før operasjon.
- dersom hjerteslagene er unormalt lave (færre en 60 slag per minutt) og du ikke allerede har på plass en innretning som regulerer hjerterytmen (pacemaker)
- dersom du har astma eller andre lungeproblemer eller pustevansker.
- du har hatt en blodprøve som viser mer enn den vanlige mengden urinsyre

Dersom noe av det ovennevnte gjelder for deg (eller dersom du er usikker), snakk med lege, apotek eller tannlege før du tar Possia.

Barn

Possia anbefales ikke brukt til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Possia

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler, kosttilskudd og urtemedisiner. Dette er fordi Possia kan endre virkemåten for enkelte medisiner og fordi noen medisiner kan ha en effekt på Possia.

Informér legen din eller en apotekfarmasøyt dersom du tar noen av de følgende legemidlene:

- Mer enn 40 mg daglig av enten simvastatin eller lovastatin (medisiner som brukes til å behandle høyt kolesterol)
- Rifampicin (et antibiotikum), fenytoin, karbamazepin og fenobarbital (brukes for å kontrollere epileptiske anfall), deksametason (brukes for å behandle infeksjoner og autoimmune sykdommer), digoksin (brukes til å behandle hjertesvikt), cyklosporin (brukes til å nedsette immunsystemet), kinidin og diltiazem (brukes til å behandle unormal hjerterytme), betablokkere og verapamil (brukes til å behandle høyt blodtrykk)

Det er spesielt viktig at du informerer legen din eller apotekfarmasøyt dersom du tar noen av følgende medisiner som øker blødningsrisikoen:

- "Perorale antikoagulanter", som ofte kalles "blodfortynnende midler", blant annet warfarin.
- Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (forkortet NSAID) som ofte tas som smertestillende midler, slik som ibuprofen og naproksen.
- Selektive seretoninreopptakshemmere (forkortet SSRI) som tas mot depresjon, slik som paroxetin, sertralin og citalopram.
- Andre medisiner slik som ketokonazol (brukes til å behandle soppinfeksjoner), klaritromycin brukes til å behandle bakterieinfeksjoner), nefazodon (et legemiddel mot depresjon), ritonavir og atazanavir (brukes til å behandle HIV-infeksjoner og AIDS), cisaprid (brukes til å behandle halsbrann/sure oppstøt), ergotalkaloider (brukes til å behandle migrene og hodeverk).

Siden du tar Possia kan du ha en økt risiko for blødning dersom legen din gir deg legemidler som løser opp blodpropper, slik som streptokinase eller alteplase. Informer legen din om dette.

Inntak av Possia sammen med mat og drikke

Du kan ta Possia med eller uten mat.

Graviditet og amming

Det anbefales ikke å bruke Possia hvis du er gravid eller kan komme til å bli gravid. Kvinner bør bruke egnet prevensjon for å unngå graviditet mens de tar dette legemidlet.

Rådfør deg med legen din før du tar Possia hvis du ammer. Legen din vil fortelle deg om fordeler og risiki ved å ta Possia i løpet av denne tiden.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin, hvis du er gravid eller ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Possia antas ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Possia

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

- Startdosen er to tabletter samtidig (dose på 180 mg). Denne dosen vil vanligvis gis til deg på sykehuset.
- Etter denne startdosen er vanlig dose én tablett på 90 mg to ganger daglig inntil 12 måneder med mindre legen din sier noe annet. Ta Possia på omtrent samme tid hver dag (f.eks. én tablett om morgenen og én om kvelden).

Legen din vil sannsynligvis også be deg ta acetylsalisylsyre. Dette er et stoff som finnes i mange legemidler som brukes til å hindre dannelse av blodpropp. Legen din vil fortelle deg hvor mye du skal ta (vanligvis mellom 75-150 mg daglig).

Hvordan du bruker Possia

- Du kan ta tablettene med eller uten mat.
- Du kan sjekke når du sist tok en Possia-tablett ved å se på blisterpakningen. Det er en sol (for morgen) og en måne (for kveld). Dette vil hjelpe deg å huske om du har tatt dosen.

Dersom du tar for mye av Possia

Dersom du tar mer Possia enn du skal, må du kontakte legen din eller straks oppsøke legevakt. Ta med deg legemiddelpakningen. Du kan ha økt risiko for blødning.

Dersom du har glemt å ta Possia

- Hvis du glemmer å ta en dose, så ta neste dose som normalt.
- Du må ikke ta en dobbelt dose (to doser samtidig) som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Possia

Ikke slutt å ta Possia før du har rådført deg med legen din. Ta Possia regelmessig og så lenge legen din forskriver det. Dersom du stopper med å ta Possia, kan det øke sjansen din for å få et nytt hjerteinfarkt eller slag eller dø av en sykdom som har forbindelse med hjertet ditt eller blodårer.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger kan oppstå med dette legemidlet:

Hyppigheten av mulige bivirkninger som er listet opp nedenfor er definert ved å bruke følgende konvensjon: vanlige (skjer med 1 til 10 av 100 brukere), mindre vanlige (skjer med 1 til 10 av 1000 brukere, sjeldne (skjer med 1 til 10 av 10000 brukere).

Kontakt lege straks dersom du merker noen av de følgende bivirkningene. Du kan trenge øyeblikkelig legehjelp:

- **Tegn på slag, som:**
 - plutselig nummenhet eller svakhet i arm, ben eller ansikt, spesielt hvis det bare er på den ene siden av kroppen
 - plutselig forvirring, talevansker eller vansker med å forstå andre
 - plutselige vansker med å gå eller tap av balanse eller koordinasjon
 - plutselig følelse av svimmelhet eller plutselig kraftig hodepine uten kjent årsakDette er tegn på slag som er forårsaket av blødning i hjernen. Dette er mindre vanlig.
- **Blødning** – noe blødning er vanlig. Kraftig blødning er imidlertid mindre vanlig, men det kan være livstruende. Mange ulike typer blødninger kan øke, for eksempel:
 - neseblod (vanlig)
 - blod i urinen (mindre vanlig)
 - svart avføring eller blod i avføringen (vanlig)
 - blod i øynene (mindre vanlig)
 - hoster opp eller får opp blod (mindre vanlig)
 - vaginal blødning som er sterkere eller skjer på andre tider enn dine normale menstruasjonsperioder (mindre vanlig)
 - mer enn normal blødning etter operasjoner eller fra kutt og sår (vanlig)
 - blødninger fra magens slimhinne (magesår) (mindre vanlig)
 - blødende tannkjøtt (mindre vanlig)
 - blod i ørene (sjelden)
 - indre blødninger (sjelden)
 - blødning i ledd, som gir smertefull hevelse (sjelden)

Rådfør deg med legen din hvis du merker noen av følgende bivirkninger:

- **Følelse av kortpustethet.** Dette er vanlig. Det kan komme av hjertelidelsen din eller ha en annen årsak, eller det kan være en bivirkning av Possia. Rådfør deg med legen din hvis du merker at kortpustetheten blir verre eller varer lenge. Legen din vil avgjøre om dette skal behandles eller undersøkes nærmere.

Andre mulige bivirkninger

Vanlige (skjer med 1 til 10 av 100 brukere).

- Blåmerker

Mindre vanlige (skjer med 1 til 10 av 1000 brukere)

- Allergisk reaksjon: utslett, kløe, hovent ansikt, hovne lepper eller hoven tunge kan være tegn på en allergisk reaksjon (se pkt. 2: Hva du må vite før du bruker Possia)
- Hodepine
- Svimmelhet eller ørhet
- Magesmerter
- Diaré eller fordøyelsesvansker
- Kvalme/oppkast
- Utslett
- Kløe
- Betennelse i magesekken slimhinne (gastritt)

Sjeldne (skjer med 1 til 10 av 10000 brukere)

- Forstoppelse
- Prikking/stikking
- Forvirring

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget, men ikke slutt å ta Possia før du har snakket med dem .

5. Hvordan du oppbevarer Possia

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen og esken etter utløpsdato (EXP). Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker, skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Possia

- Virkestoffet er ticagrelor. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 90 mg ticagrelor.
- Andre innholdsstoffer er:
Tablettkjerne: mannitol (E421), dibasisk kalsiumfosfat, natriumstivelsesglykolat, hydroksypropylcellulose (E463), magnesiumstearat (E470b).

Tablettens filmdrasjering: hypromellose (E464), titandioksid (E171), talkum, polyetylglykol 400 og gult jernoksid (E172).

Hvordan Possia ser ut og innholdet i pakningen

Filmdrasjert tablett: Tablettene er runde, bikonvekse, gule, filmdrasjerte og er merket med "90" over "T" på den ene siden.

Possia leveres i:

- standard blisterpakninger (med sol/måne-symboler) i esker på 60 og 180 tabletter
- kalenderblisterpakninger (med sol/måne-symboler) i esker på 14, 56 og 168 tabletter
- perforerte blisterpakninger i esker på 100 x1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker:

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Sverige

Tilvirker:

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85
Södertälje
Sverige

Tilvirker:
AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
United Kingdom

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

NV AstraZeneca SA
Tlf: +32 2 370 48 11

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

AstraZeneca kft
Tel.: + 36 1 883 6500

Česká republika

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: + 356 2277 8000

Danmark

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

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: + 49 41 03 7080

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: + 47 21 00 64 00

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: + 30 2 106871500

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

AstraZeneca
Tél: + 33 1 41 29 40 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: + 40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: + 353 1609 7100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: + 386 1 51 35 600

Ísland

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

Sverige

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija

United Kingdom
AstraZeneca UK Ltd
Tel: + 44 1582 836 836

Tel: + 371 67377 100

Lietuva
UAB AstraZeneca
Tel: +370 5 2660550

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg