

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Possia 90 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține ticagrelor 90 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare galbenă, marcate cu “90” deasupra “T” pe una dintre fețe și plane pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Possia, administrat în asociere cu acid acetilsalicilic (AAS), este indicat pentru prevenția evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți cu sindrom coronarian acut (angină instabilă, infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST [NSTEMI] sau infarct miocardic cu supradenivelare de ST [STEMI]); inclusiv pacienții tratați medical și cei tratați prin intervenție coronariană percutanată (PCI) sau by-pass coronarian (CABG).

Pentru informații suplimentare, vezi pct. 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul cu Possia trebuie inițiat cu o doză unică de încărcare de 180 mg (două comprimate de 90 mg) și ulterior continuat cu 90 mg de două ori pe zi.

Pacienții care utilizează Possia trebuie să utilizeze zilnic și AAS, cu excepția cazurilor în care există contraindicații specifice. După doza inițială de AAS, Possia trebuie administrat în asociere cu o doză de menținere de AAS, de 75-150 mg (vezi pct. 5.1).

Tratamentul este recomandat timp de până la 12 luni cu excepția cazului în care este indicată clinic întreruperea administrării Possia (vezi pct. 5.1). Experiența tratamentului pe o durată mai mare de 12 luni este limitată.

La pacienții cu sindrom coronarian acut (SCA), întreruperea prematură a oricărui tratament antiplachetar, incluzând Possia, poate crește riscul de deces de cauză cardiovasculară sau infarct miocardic ca urmare a afecțiunilor subiacente ale pacientului. Ca urmare, trebuie evitată întreruperea prematură a tratamentului.

De asemenea, trebuie evitată omisiunea administrării dozelor. Un pacient care omite o doză de Possia trebuie să utilizeze numai un comprimat de 90 mg (următoarea doză) la ora programată.

Pacienții tratați cu clopidogrel pot fi trecuți direct la tratamentul cu Possia dacă este necesar (vezi pct. 5.1). Schimbarea tratamentului de la prasugrel la Possia nu a fost investigată.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2). Nu sunt disponibile informații privind tratamentul pacienților care efectuează ședințe de dializă renală și, prin urmare, Possia nu este recomandat la acești pacienți.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Possia nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă. Ca urmare, utilizarea sa la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă este contraindicată (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Possia la copiii cu vârsta sub 18 ani în indicațiile aprobate la adulți nu au fost stabilite. Nu există date disponibile (vezi pct. 5.1 și 5.2)

Mod de administrare

Pentru administrare orală. Possia poate fi administrat cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 (vezi pct. 4.8).
- Sângerare patologică activă.
- Antecedente de hemoragii intracraniene (vezi pct. 4.8).
- Insuficiență hepatică moderată până la severă (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2).
- Administrarea concomitentă a ticagrelor cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu ketoconazol, claritromicină, nefozodonă, ritonavir și atazanavir) este contraindicată, deoarece administrarea concomitentă poate determina creșterea marcată a expunerii la ticagrelor (vezi pct. 4.4 și 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Risc hemoragic

În studiul pivot de fază 3 PLATO ([PLATelet Inhibition and Patient Outcomes], 18624 pacienți), principalele criterii de excludere au fost următoarele: risc crescut de sângerare, trombocitopenie sau anemie importante din punct de vedere clinic, hemoragie intracraniană în antecedente, sângerare gastro-intestinală în ultimele 6 luni sau intervenție chirurgicală majoră în ultimele 30 de zile. Pacienții cu sindroame coronariene acute tratați cu Possia și AAS au prezentat risc crescut de sângerări majore necorelate cu CABG și, în general, risc de sângerări care necesită asistență medicală, adică sângerări majore + minore PLATO, dar nu sângerări fatale sau care pun viața în pericol (vezi pct. 4.8).

Prin urmare, utilizarea Possia la pacienți cunoscuți cu risc crescut de hemoragie trebuie evaluată în raport cu beneficiul legat de prevenirea evenimentelor aterotrombotice. Dacă este indicat clinic, Possia trebuie utilizat cu precauție la următoarele categorii de pacienți:

- Pacienții cu predispoziție la sângerări (de exemplu ca urmare a unui traumatism recent, intervenție chirurgicală recentă, tulburări de coagulare, sângerare intracraniană sau gastro-intestinală activă sau recentă). Utilizarea Possia este contraindicată la pacienți cu hemoragii patologice active, la cei cu antecedente de hemoragie intracraniană și la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (vezi pct. 4.3).
- Pacienții la care se administrează concomitent medicamente care pot crește riscul de sângerare (de exemplu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), anticoagulante orale și/sau fibrinolitice) în următoarele 24 de ore de la administrarea Possia)

Nu există date în cazul Possia privind beneficiul hemostatic al transfuziilor de masă trombocitară; Possia din circulația sanguină poate inhiba trombocitele transfuzate. Deoarece administrarea concomitentă de Possia și desmopresină nu a determinat scăderea timpului de sângerare standardizat, este puțin probabil ca desmopresina să fie eficace în tratamentul evenimentelor hemoragice simptomatice (vezi pct. 4.5).

Tratamentul antifibrinolic (acid aminocaproic sau acid tranexamic) și/sau factorul recombinant VIIa pot accentua hemostaza. Administrarea Possia poate fi reluată după identificarea și controlarea cauzei sângerării.

Intervenții chirurgicale

Pacienții trebuie sfătuiți să informeze medicii și dentiștii că utilizează Possia înainte de programarea oricărei intervenții chirurgicale și înainte de administrarea oricărui medicament nou.

La pacienții incluși în studiul PLATO care au fost supuși CABG (by-pass coronarian), Possia a avut o incidență a hemoragiilor mai mare comparativ cu clopidogrel în cazul întreruperii tratamentului cu o zi înainte de intervenție, dar o incidență de hemoragii majore similară comparativ cu clopidogrel în cazul întreruperii tratamentului cu 2 sau mai multe zile înainte de intervenție (vezi pct. 4.8). Dacă un pacient urmează să fie supus unei intervenții chirurgicale electivă și nu este dorit efectul antiplachetar, administrarea Possia trebuie întreruptă cu 7 zile înainte de intervenția chirurgicală (vezi pct. 5.1).

Pacienți cu risc de evenimente bradicardice

Din cauza observării unor pauze ventriculare în mare parte asimptomatice într-un studiu clinic inițial, pacienții cu risc crescut de evenimente bradicardice (de exemplu pacienții fără pacemaker care au boala nodului sinusal, bloc AV de grad 2 sau 3 sau sincopă în context de bradicardie) au fost excluși din studiul principal PLATO care a evaluat siguranța și eficacitatea Possia. Prin urmare, având în vedere experiența clinică limitată, Possia trebuie utilizat cu prudență la acești pacienți (vezi pct. 5.1).

În plus, trebuie manifestată prudență când se administrează Possia concomitent cu medicamente cunoscute că produc bradicardie. Cu toate acestea, în studiul PLATO nu s-au observat indicii ale unor reacții adverse semnificative din punct de vedere clinic după administrarea concomitentă cu unul sau mai multe medicamente cunoscute că induc bradicardia (de exemplu 96% beta-blocante, 33% blocante ale canalelor de calciu cum sunt diltiazem și verapamil și 4% digoxină) (vezi pct. 4.5).

În timpul substudiului Holter din PLATO, mai mulți pacienți tratați cu ticagrelor au avut pauze ventriculare ≥ 3 secunde în faza acută a SCA comparativ cu clopidogrel. Creșterea frecvenței pauzelor ventriculare depistate prin Holter sub tratament cu ticagrelor a fost mai mare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică (ICC) comparativ cu populația generală a studiului în faza acută a SCA, dar nu și la o lună de tratament cu ticagrelor sau comparativ cu clopidogrel. Nu au existat consecințe clinice negative asociate cu acest dezechilibru (incluzând sincopă sau implantare de pacemaker) în această grupă de pacienți (vezi pct. 5.1).

Dispnee

Dispneea a fost raportată la 13,8% dintre pacienții tratați cu Possia și la 7,8% dintre pacienții tratați cu clopidogrel. În cazul a 2,2% dintre pacienți, investigatorii au considerat dispneea ca fiind legată cauzal de tratamentul cu Possia. De regulă, intensitatea dispneei este ușoară până la moderată și frecvent dispare fără să fie necesară întreruperea tratamentului. Pacienții cu astm bronșic/BPOC pot prezenta un risc absolut de dispnee crescut sub tratament cu Possia (vezi pct. 4.8). Ticagrelor trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu antecedente de astm bronșic și/sau BPOC. Mecanismul nu a fost elucidat. Dacă un pacient acuză dispnee nou apărută, prelungită sau agravată, aceasta trebuie investigată complet și, dacă nu este tolerată, tratamentul cu Possia trebuie întrerupt.

Creșteri ale creatininemiei

Concentrațiile de creatinină pot crește în timpul tratamentului cu Possia (vezi pct. 4.8). Mecanismul nu a fost elucidat. Funcția renală trebuie verificată după o lună și, ulterior, conform rutinei practicii

medicale, acordându-se atenție specială pacienților cu vârsta ≥ 75 de ani, pacienților cu insuficiență renală moderată/severă și celor cărora li se administrează concomitent tratament cu BRA.

Creșterea acidului uric

În studiul PLATO, pacienții cărora li s-a administrat ticagrelor au prezentat un risc mai mare de hiperuricemie comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat clopidogrel (vezi pct. 4.8). Trebuie manifestată prudență când se administrează ticagrelor la pacienți cu antecedente de hiperuricemie sau artrită gutoasă. Ca măsură de precauție, utilizarea ticagrelor la pacienții cu nefropatie urică este descurajată.

Altele

Pe baza unei relații observate în studiul PLATO între doza de menținere de AAS și eficacitatea relativă a ticagrelor comparativ cu clopidogrelul, administrarea concomitentă a Possia și doze de menținere crescute de AAS (>300 mg) nu este recomandată (vezi pct. 5.1).

Administrarea concomitentă a Possia cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu ketoconazol, claritromicină, nefazodonă, ritonavir și atazanavir) este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Administrarea concomitentă poate determina creșterea marcată a expunerii la Possia (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de ticagrelor cu inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu rifampicină, dexametazonă, fenitoină, carbamazepină și fenobarbital) este descurajată, deoarece poate determina scăderea expunerii și eficacității ticagrelor (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă a Possia cu substraturi ale CYP3A4 având un indice terapeutic îngust (adică cisapridă și alcaloizi de ergot) nu este recomandată, deoarece ticagrelor poate crește expunerea la aceste medicamente (vezi pct. 4.5). Utilizarea concomitentă a Possia cu doze mai mari de 40 mg de simvastatină sau lovastatină nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

În cazul administrării concomitente de digoxină și Possia, se recomandă monitorizarea strictă a parametrilor clinici și de laborator (vezi pct. 4.5).

Nu sunt disponibile date cu privire la utilizarea concomitentă a Possia cu inhibitori puternici ai glicoproteinei P (gp-P) (de exemplu verapamil, chinidină, ciclosporină) care pot crește expunerea la ticagrelor. Dacă asocierea nu poate fi evitată, utilizarea concomitentă a acestor medicamente trebuie făcută cu prudență (vezi pct. 4.5).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Ticagrelor este în principal un substrat pentru CYP3A4 și un inhibitor ușor al CYP3A4. Ticagrelor este, de asemenea, un substrat pentru gp-P și un inhibitor slab al gp-P și poate crește expunerea substraturilor gp-P.

Efecte ale altor medicamente asupra Possia

Medicamente metabolizate de CYP3A4

Inhibitorii CYP3A4

- Inhibitorii puternici ai CYP3A4 – Administrarea concomitentă de ketoconazol cu ticagrelor a determinat creșterea C_{max} și ASC a ticagrelor de 2,4 ori și, respectiv, 7,3 ori. C_{max} și ASC a metabolitului activ au fost scăzute cu 89% și, respectiv, 56%. Se anticipează că și alți inhibitori puternici ai CYP3A4 (claritromicină, nefazodonă, ritonavir și atazanavir) au efecte similare iar administrarea acestora concomitent cu Possia este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.4).
- Inhibitorii moderați ai CYP3A4 – Administrarea concomitentă de diltiazem și ticagrelor a determinat creșterea C_{max} a ticagrelor cu 69% și ASC de 2,7 ori și a scăzut C_{max} a metabolitului activ cu 38%, iar ASC a rămas nemodificată. Ticagrelor nu a avut niciun efect asupra

concentrațiilor plasmatice de diltiazem. Se anticipează că și alți inhibitori moderați ai CYP3A4 (de exemplu amprenavir, aprepitant, eritromicină și fluconazol) au un efect similar și pot fi, de asemenea, administrați concomitent cu Possia.

Inductorii CYP3A

Administrarea concomitentă de rifampicină și ticagrelor a scăzut C_{max} și ASC a ticagrelor cu 73% și, respectiv, 86%. C_{max} a metabolitului activ a rămas nemodificată, iar ASC a scăzut cu 46%. Se anticipează că și alți inductori CYP3A (de exemplu dexametazonă, fenitoină, carbamazepină și fenobarbital) scad expunerea la Possia. Administrarea concomitentă a ticagrelor cu inductori CYP3A puternici poate să scadă expunerea și eficacitatea ticagrelor (vezi pct. 4.4).

Altele

Studiile de interacțiune farmacologică clinică au evidențiat faptul că administrarea concomitentă de ticagrelor cu heparină, enoxaparină și AAS sau desmopresină nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii ticagrelor sau a metabolitului activ sau asupra agregării plachetare induse de ADP comparativ cu ticagrelor administrat în monoterapie. Dacă sunt indicate din punct de vedere clinic, medicamentele care influențează hemostaza trebuie utilizate cu precauție în asociere cu Possia (vezi pct. 4.4).

Nu sunt disponibile date referitoare la administrarea concomitentă a Possia cu inhibitori puternici ai gp-P (de exemplu verapamil, chinidină, ciclosporină) care pot crește expunerea la ticagrelor. Dacă este indicată din punct de vedere clinic, administrarea concomitentă a acestora trebuie efectuată cu precauție (vezi pct. 4.4).

Efecte ale Possia asupra altor medicamente

Medicamente metabolizate de CYP3A4

- *Simvastatină* – Administrarea concomitentă de ticagrelor și simvastatină a determinat creșterea C_{max} de simvastatină cu 81% și ASC cu 56% și a determinat creșterea C_{max} de simvastatină acidă cu 64% și a ASC cu 52%, la unele persoane creșterile fiind de 2-3 ori. Administrarea concomitentă de ticagrelor cu doze de simvastatină mai mari de 40 mg pe zi poate provoca reacțiile adverse ale simvastatinei și trebuie evaluată comparativ cu beneficiile potențiale. Nu a existat niciun efect al simvastatinei asupra concentrațiilor plasmatice de ticagrelor. Possia poate avea un efect similar asupra lovastatinei. Nu este recomandată administrarea concomitentă a Possia și a simvastatinei sau lovastatinei în doze mai mari de 40 mg (vezi pct. 4.4).
- *Atorvastatină* – Administrarea concomitentă de atorvastatină și ticagrelor a determinat creșterea C_{max} de atorvastatină acidă cu 23% și a ASC cu 36%. Creșteri similare ale ASC și C_{max} au fost observate pentru toți metaboliții acizi ai atorvastatinei. Aceste creșteri nu sunt considerate semnificative clinic.
- Nu poate fi exclus un efect similar asupra altor statine metabolizate de CYP3A4. Pacienților din studiul PLATO tratați cu ticagrelor li s-au administrat diferite statine, fără probleme în ceea ce privește siguranța administrării în asociere cu statina la 93% dintre pacienții din grupul PLATO la care s-au administrat aceste medicamente.

Ticagrelor este un inhibitor ușor al CYP3A4. Administrarea concomitentă a Possia și a substraturilor CYP3A4 cu indice terapeutic îngust (adică cisapridă sau alcaloizi de ergot) nu este recomandată, deoarece ticagrelor poate crește expunerea la aceste medicamente (vezi pct. 4.4).

Medicamente metabolizate de CYP2C9

Administrarea concomitentă a Possia și tolbutamină nu a determinat modificarea concentrațiilor plasmatice ale niciunui medicament, fapt ce sugerează că ticagrelor nu este un inhibitor al CYP2C9 și este puțin probabil să modifice metabolizarea mediata de CYP2C9 a medicamentelor precum warfarina și tolbutamida.

Contraceptive orale

Administrarea concomitentă a Possia și levonorgestrel și etinilestradiol a determinat creșterea expunerii la etinilestradiol cu aproximativ 20% dar nu a modificat farmacocinetica levonorgestrel. Nu

se anticipează niciun efect semnificativ clinic asupra eficacității contraceptivului oral în cazul administrării concomitente de levonorgestrel și etinilestradiol și Possia.

Substraturi ale glicoproteinei P (gp-P) (inclusiv digoxină, ciclosporină)

Administrarea concomitentă a Possia a determinat creșterea C_{max} pentru digoxină cu 75% și a ASC cu 28%. Concentrațiile minime medii de digoxină au crescut cu aproximativ 30% în cazul administrării concomitente cu ticagrelor cu unele creșteri maxime individuale de 2 ori. În prezența digoxinei, C_{max} și ASC ale ticagrelor și ale metaboliților săi activi nu au fost influențate. Ca urmare, se recomandă monitorizarea corespunzătoare clinică și/sau de laborator în cazul administrării medicamentelor cu indice terapeutic îngust care sunt substraturi pentru gp-P precum digoxina, ciclosporina, în asociere cu Possia (vezi pct. 4.4).

Alte tratamente concomitente

Medicamente cunoscute că induc bradicardie

Având în vedere observațiile privind apariția de pauze ventriculare în majoritatea cazurilor asimptomatice și bradicardie, trebuie acordată atenție la administrarea concomitentă de Possia și medicamente cunoscute că induc bradicardie (vezi pct. 4.4). Cu toate acestea, în studiul PLATO nu s-a observat nicio dovadă de reacții adverse semnificative clinic după administrarea concomitentă cu unul sau mai multe medicamente cunoscute că induc bradicardie (de exemplu 96% beta-blocante, 33% blocante ale canalelor de calciu cum sunt diltiazem și verapamil, și 4% digoxină).

În studiul PLATO, Possia a fost administrat frecvent în tratament de lungă durată în asociere cu AAS, inhibitori ai pompei de protoni, statine, beta-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și blocante ale receptorilor angiotensinei, în funcție de afecțiunile concomitente asociate și, de asemenea, în tratament de scurtă durată în asociere cu heparină, heparină cu greutate moleculară mică, inhibitori Gp IIb/IIIa cu administrare intravenoasă (vezi pct. 5.1). Nu s-a observat nicio dovadă de interacțiuni adverse semnificative clinic cu aceste medicamente.

Administrarea concomitentă de Possia cu heparină, enoxaparină sau desmopresină nu a avut niciun efect asupra timpului de tromboplastină parțial activată (aPTT), a timpului de coagulare activată (ACT) sau a determinărilor factorului Xa. Cu toate acestea, având în vedere potențialele interacțiuni farmacodinamice, administrarea concomitentă de Possia și medicamente despre care se cunoaște că influențează hemostaza trebuie efectuată cu precauție (vezi pct. 4.4).

Având în vedere tulburările de sângerare la nivel cutanat raportate în cazul ISRS (de exemplu paroxetină, sertralină și citicopram), se recomandă precauție în cazul administrării ISRS în asociere cu Possia deoarece poate crește riscul de sângerare.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu Possia, pentru evitarea sarcinii.

Sarcină

Nu există date sau există date limitate privind utilizarea ticagrelor la gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Nu este recomandată administrarea Possia în timpul sarcinii.

Alăptarea

Datele de farmacodinamie/toxicologie disponibile la animale au evidențiat excreția în lapte a ticagrelor și a metaboliților săi activi (vezi pct. 5.3). Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți/sugari. Decizia de a întrerupe alăptarea sau de a întrerupe/nu administra Possia, trebuie luată ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Ticagrelor nu a avut niciun efect asupra fertilității la masculi sau femele (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele Possia asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Este de așteptat ca Possia să aibă o influență neglijabilă sau să nu aibă nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța Possia la pacienții cu sindroame coronariene acute (AI, NSTEMI și STEMI) a fost evaluată în studiul pivot amplu de fază 3 PLATO (studiul [PLATElet Inhibition and Patient Outcomes – Inhibirea plachetară și rezultatele pacienților], 18624 de pacienți), care a comparat pacienții tratați cu Possia (doză de încărcare de 180 mg Possia și o doză de întreținere de 90 mg de două ori pe zi) cu pacienții tratați cu clopidogrel (doză de încărcare de 300-600 mg, urmată de o doză de întreținere de 75 mg o dată pe zi), ambele administrate concomitent cu acidul acetilsalicilic (AAS) și alte tratamente standard.

Cele mai frecvent raportate reacții adverse la pacienții tratați cu ticagrelor au fost dispnee, contuzii și epistaxis, iar aceste reacții au apărut cu frecvență mai mare decât în lotul de tratament cu clopidogrel.

Tabel rezumativ cu reacțiile adverse

În cadrul studiilor cu Possia, au fost identificate următoarele reacții adverse (Tabelul 1).

Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de frecvență și clasificate pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite utilizând următoarea convenție: Foarte frecvente ($\geq 1/10$), Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), Foarte rare ($< 1/10000$), Frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1 – Reacții adverse la medicament în funcție de frecvență și clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO)		
Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Clasificarea pe aparate, sisteme și organe		
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>		
		Hiperuricemie ^a
<i>Tulburări psihice</i>		
		Confuzie
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>		
	Hemoragie intracraniană ^b , Amețeli, Cefalee	Parestezii
<i>Tulburări oculare</i>		
	Hemoragii oculare (intraoculare, conjunctivale, retiniene)	
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>		
		Hemoragie otică, Vertij
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>		
Dispnee ^c , Epistaxis	Hemoptizie	
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>		

Tabelul 1 – Reacții adverse la medicament în funcție de frecvență și clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO)		
Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Hemoragii gastro-intestinale ^d	Hematemăză, Hemoragie prin ulcer gastro-intestinal ^e , Hemoragii hemoroidale, Gastrită, Hemoragii la nivelul cavității orale (inclusiv sângerări gingivale), Vărsături, Diaree, Durere abdominală, Dispepsie	Hemoragii retroperitoneale, Constipație
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		
Hemoragii subcutanate sau dermice ^f , Echimoze ^g	Erupție cutanată tranzitorie, Prurit	
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>		
		Hemartroză [#]
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>		
	Hemoragii de căi urinare ^h	
<i>Tulburări ale sistemului de reproducere și ale sânului</i>		
	Sângerări vaginale (inclusiv metroragii)	
<i>Investigații diagnostice</i>		
		Creșterea creatininemiei
<i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i>		
Hemoragii la locul procedurii ⁱ	Hemoragii după procedură, Hemoragii	Hemoragii la nivelul plăgilor, Hemoragii traumatice
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>		
	Hipersensibilitate, inclusiv angioedem	

Mai mulți termeni care descriu reacțiile adverse au fost grupați împreună în tabel și includ termeni medicali conform descrierii de mai jos:

- ^a Hiperuricemie, Creșterea concentrației plasmatice a acidului uric
- ^b Hemoragie cerebrală, Hemoragie intracraniană, Accident vascular cerebral hemoragic
- ^c Dispnee, Dispnee de efort, Dispnee de repaus, Dispnee nocturnă
- ^d Hemoragie gastro-intestinală, Rectoragie, Hemoragie intestinală, Melenă, Sângerări oculte
- ^e Hemoragie prin ulcer gastro-intestinal, Hemoragie prin ulcer gastric, hemoragie prin ulcer duodenal, Hemoragie prin ulcer peptic
- ^f Hematom subcutanat, Hemoragie cutanată, Hemoragie subcutanată, Peteșii
- ^g Contuzie, Hematom, Echimoză, Tendință crescută la apariția de echimoze, Hematom traumatic
- ^h Hematurie, Sânge prezent în urină, Hemoragie de căi urinare
- ⁱ Hemoragie la locul de puncție a vasului sangvin, Hematom la locul de puncție a vasului sanguin, Hemoragie la locul de injectare, Hemoragie la locul de puncție, Hemoragie la locul de inserare a cateterului
- [#] Nu au fost raportate RA de hemartroză în brațul cu ticagrelor (n=9235) al studiului PLATO, frecvența a fost calculată utilizând limita superioară a intervalului de încredere 95% pentru valoarea estimată (pe baza 3/X, unde X reprezintă mărimea eșantionului, de exemplu 9235). Aceasta se calculează ca 3/9235, ceea ce este echivalent cu categoria de frecvență "rare".

Descrierea unora dintre reacțiile adverse

Sângerare

Rezultatele globale ale incidențelor sângerărilor în studiul PLATO sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2 – Estimarea Kaplan-Meier a incidențelor sângerărilor în funcție de tratament

	Possia (%/an) Nr=9235	Clopidogrel (%/an) Nr=9186	valoarea p
Total majore PLATO	11,6	11,2	0,4336
Majore Fatale/Care pun în pericol viața PLATO	5,8	5,8	0,6988
Majore non-CABG PLATO	4,5	3,8	0,0264
Majore non-procedurale PLATO	3,1	2,3	0,0058
Majore + minore totale PLATO	16,1	14,6	0,0084
Majore + minore non-procedurale PLATO	5,9	4,3	<0,0001
Majore conform TIMI	7,9	7,7	0,5669
Majore + minore conform TIMI	11,4	10,9	0,3272

Definiții ale categoriilor de hemoragie

Hemoragii majore fatale/care pun în pericol viața: Manifeste clinic cu scădere a hemoglobinei >50 g/l sau cu transfuzie cu ≥ 4 unități de masă eritrocitară; sau fatale; sau intracraniene; sau intrapericardice cu tamponadă cardiacă, sau cu șoc hipovolemic sau cu hipotensiune arterială severă care necesită vasopresoare sau intervenție chirurgicală.

Alte majore: Manifeste clinic cu scădere a hemoglobinei între 30-50 g/l sau cu transfuzie de 2-3 unități de masă eritrocitară; sau cu incapacitate semnificativă.

Hemoragii minore: Necesită intervenție medicală pentru oprirea sau tratamentul hemoragiei.

Hemoragie majoră TIMI: Manifestă clinică cu scădere a hemoglobinei >50 g/l sau hemoragie intracraniană.

Hemoragie minoră TIMI: Manifestă clinic cu scădere între 30-50 g/l a hemoglobinei.

Possia și clopidogrel nu au fost diferite în ceea ce privește incidențele hemoragiilor majore fatale/care pun în pericol viața PLATO, hemoragii majore totale PLATO, hemoragii majore TIMI sau hemoragii minore TIMI (Tabelul 2). Cu toate acestea, mai multe hemoragii combinate majore + minore PLATO au survenit în cazul ticagrelor comparativ cu clopidogrel. Câțiva pacienți din studiul PLATO au avut hemoragii fatale: 20 (0,2%) pentru ticagrelor și 23 (0,3%) pentru clopidogrel (vezi pct. 4.4).

Vârsta, sexul, greutatea, rasa, regiunea geografică, afecțiunile asociate, tratamentele concomitente și antecedentele medicale, incluzând un accident vascular cerebral sau un accident ischemic tranzitor în antecedente, niciunul nu a predicționat nici hemoragiile globale, nici hemoragiile majore PLATO nelegate de proceduri. Astfel, nu a fost identificat niciun grup special ca având risc pentru orice tip de hemoragii.

Hemoragii legate de CABG: În studiul PLATO, 42% din cei 1584 de pacienți (12% din grup) care au fost supuși unei intervenții de by-pass coronarian (CABG) au prezentat hemoragii majore fatale/care au pus în pericol viața PLATO, fără diferențe între grupurile de tratament. Hemoragii fatale legate de CABG au survenit la 6 pacienți în fiecare dintre grupurile de tratament (vezi pct. 4.4).

Hemoragii nelegate de CABG și hemoragii nelegate de proceduri: Possia și clopidogrel nu au fost diferite în ceea ce privește hemoragiile nelegate de CABG fatale majore/ care pun în pericol viața PLATO, însă hemoragiile majore totale definite conform PLATO, majore TIMI și majore + minore TIMI au fost mai frecvente în cazul ticagrelor. Similar, după excluderea tuturor hemoragiilor legate de proceduri, mai multe hemoragii au survenit în cazul ticagrelor decât în cazul clopidogrel (Tabelul 2). Întreruperea tratamentului ca urmare a hemoragiilor nelegate de proceduri a fost mai frecventă în cazul ticagrelor (2,9%) față de clopidogrel (1,2%; $p < 0,001$).

Hemoragii intracraniene: Au existat mai multe hemoragii intracraniene nelegate de proceduri în cazul ticagrelor (n = 27 de hemoragii la 26 de pacienți, 0,3%) decât în cazul clopidogrel (n = 14 hemoragii, 0,2%), dintre care 11 hemoragii în cazul ticagrelor și 1 în cazul clopidogrel au fost fatale. Nu au existat diferențe în ceea ce privește hemoragiile fatale globale.

Dispnee

Dispneea, o senzație de sufocare, este raportată de către pacienții tratați cu Possia. Evenimentele adverse (EA) de dispnee (dispnee, dispnee de repaus, dispnee de efort, dispnee paroxistică nocturnă și dispnee nocturnă), evaluate combinat, au fost raportate de 13,8% dintre pacienții tratați cu ticagrelor și de 7,8% dintre pacienții tratați cu clopidogrel. La 2,2% dintre pacienții tratați cu ticagrelor și la 0,6% dintre cei tratați cu clopidogrel, investigatorii au considerat dispneea ca având o relație de cauzalitate cu tratamentul în studiul PLATO și puține au fost severe (0,14% în cazul ticagrelor; 0,02% în cazul clopidogrel) (vezi pct. 4.4). Majoritatea simptomelor de dispnee raportate au fost ușoare până la moderate ca intensitate, și majoritatea au fost raportate ca un episod unic apărut precoce după începerea tratamentului.

Comparativ cu clopidogrel, este posibil ca pacienții cu astm bronșic/BPOC tratați cu ticagrelor să prezinte un risc crescut de a dispnee non-severă (3,29% în cazul ticagrelor față de 0,53% în cazul clopidogrel) și dispnee severă (0,38% în cazul ticagrelor față de 0,00% în cazul clopidogrel). În termeni absoluți, acest risc a fost mai mare decât în populația generală a studiului PLATO. Ticagrelor trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de astm bronșic și/sau BPOC (vezi pct. 4.4).

Aproximativ 30% din episoade s-au remis în decurs de 7 zile. Studiul PLATO a inclus pacienți care la momentul inițial aveau insuficiență cardiacă, boală pulmonară obstructivă cronică sau astm bronșic; la acești pacienți și cei vârstnici probabilitatea de a raporta a fost mai mare. În cazul Possia, 0,9% dintre pacienți au întrerupt administrarea medicamentului investigat din cauza dispneei, comparativ cu 0,1% dintre cei la care s-a administrat clopidogrel. Incidența mai mare a dispneei în cazul Possia nu este asociată cu cazuri noi sau agravări ale afecțiunilor cardiace sau pulmonare (vezi pct. 4.4). Possia nu influențează testele funcționale pulmonare.

Investigații diagnostice

Creșterea creatininemiei: În studiul PLATO, concentrațiile creatininei serice au crescut semnificativ cu > 30% la 25,5% dintre pacienții tratați cu ticagrelor comparativ cu 21,3% dintre pacienții tratați cu clopidogrel și cu > 50% la 8,3% dintre pacienții tratați cu ticagrelor comparativ cu 6,7% dintre pacienții tratați cu clopidogrel. Creșterea creatininemiei cu > 50% a fost mai pronunțată la pacienții > 75 de ani (ticagrelor 13,6% față de clopidogrel 8,8%), la pacienții cu insuficiență renală severă la momentul inițial (ticagrelor 17,8% față de clopidogrel 12,5%) și la pacienții tratați concomitent cu BRA (ticagrelor 11,2% față de clopidogrel 7,1%). În cadrul acestor subgrupuri, evenimentele adverse severe renale și evenimentele adverse care au determinat întreruperea administrării medicamentului de studiu în aceste subgrupuri au fost similare. Reacțiile adverse renale raportate au totalizat 4,9% pentru ticagrelor față de 3,8% pentru clopidogrel, un procent similar de pacienți raportând evenimente considerate de investigatori ca având o relație de cauzalitate cu tratamentul; 54 (0,6%) în cazul ticagrelor și 43 (0,5%) în cazul clopidogrel.

Creșterea acidului uric: În studiul PLATO, concentrația serică de acid uric a crescut peste limita superioară a normalului la 22% dintre pacienții la care s-a administrat ticagrelor comparativ cu 13% dintre pacienții la care s-a administrat clopidogrel. Concentrația serică medie de acid uric a crescut cu aproximativ 15% în cazul ticagrelor comparativ cu aproximativ 7,5% în cazul clopidogrel și după oprirea tratamentului, a scăzut la aproximativ 7% în cazul ticagrelor, însă nu s-a observat nicio scădere în cazul clopidogrel. EA de hiperuricemie raportate au fost 0,5% pentru ticagrelor față de 0,2% pentru clopidogrel. Dintre aceste EA 0,05% pentru ticagrelor față de 0,02% pentru clopidogrel au fost considerate cauzate de tratament de către investigatori. Artrita gutoasă a fost raportată ca EA la 0,2% pentru ticagrelor față de 0,1% în cazul clopidogrel; niciunul dintre aceste evenimente adverse nu a fost considerat cauzat de tratament de către investigatori.

4.9 Supradozajul

Ticagrelor este bine tolerat în doze unice de până la 900 mg. Toxicitatea gastro-intestinală a limitat creșterea dozelor, într-un singur studiu cu doze crescătoare. Alte reacții adverse semnificative clinic care pot să apară în caz de supradozaj includ dispnee și pauze ventriculare (vezi pct. 4.8).

În caz de supradozaj, monitorizați aceste reacții adverse potențiale și luați în considerare monitorizarea ECG.

În prezent nu există niciun antidot cunoscut pentru contracararea efectelor Possia și nu se anticipează ca Possia să fie dializabil (vezi pct. 4.4). Tratamentul supradozajului trebuie să respecte standardele locale ale practicii medicale. Efectul anticipat al administrării excesive de Possia este durată prelungită a riscului de sângerare asociat cu inhibarea plachetară. Dacă apare sângerare, trebuie instituite măsuri de susținere adecvate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Inhibitori ai agregării plachetare excluzând heparina, codul ATC: B01AC24

Mecanism de acțiune

Possia conține ticagrelor, un membru al clasei chimice ciclopentiltriazolopirimidinelor (CPTP), care este un antagonist selectiv al receptorului pentru adenozină difosfat (ADP) care acționează asupra receptorului ADP P2Y₁₂ care poate împiedica agregarea și activarea plachetară mediată de ADP. Ticagrelor este activ pe cale orală și interacționează reversibil cu receptorul plachetar ADP P2Y₁₂. Ticagrelor nu interacționează cu *situs*-ul de legare al ADP, ci interacționează cu receptorul plachetar ADP P2Y₁₂ pentru împiedicarea transducției semnalului.

Efecte farmacodinamice

Debutul acțiunii

La pacienții cu boală coronariană ischemică stabilă tratați cu AAS, ticagrelor prezintă un debut rapid al efectului farmacologic, așa cum este demonstrat de o Inhibare medie a agregării plachetare (IAP) pentru ticagrelor la 0,5 ore după o doză de încărcare de 180 mg de aproximativ 41%, efectul IAP maxim fiind de 89% la 2-4 ore după administrarea dozei, care s-a menținut între 2 și 8 ore. 90% dintre pacienți aveau un grad final al IAP >70% la 2 ore după administrarea dozei.

Terminarea acțiunii

Dacă este planificată o procedură CABG, riscul de sângerare ca urmare a administrării ticagrelor este crescut comparativ cu clopidogrel în cazul întreruperii administrării cu mai puțin de 96 de ore înainte de procedură.

Date privind trecerea la ticagrelor

Trecerea de la clopidogrel la ticagrelor determină creșterea absolută a IAP cu 26,4% iar trecerea de la ticagrelor la clopidogrel a determinat scăderea absolută a IAP cu 24,5%. Pacienții pot fi trecuți de la clopidogrel la ticagrelor fără nicio întrerupere a efectului antiplachetar (vezi pct. 4.2).

Siguranță și eficacitate clinică

Studiul PLATO a inclus 18624 de pacienți care s-au prezentat în primele 24 de ore de la debutul simptomelor de angină instabilă (AI), infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI) sau infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI) și care inițial au fost tratați medical sau prin intervenție coronariană percutană (PCI) sau prin by-pass aorto-coronarian (CABG) (vezi pct. 4.1).

În condițiile administrării zilnice de AAS, administrarea ticagrelor 90 mg de două ori pe zi a demonstrat superioritate față de clopidogrel 75 mg zilnic în prevenirea criteriului de evaluare final principal compus: deces de cauză cardiovasculară [CV], infarct miocardic [IM], sau accident vascular cerebral, diferența datorându-se decesului de cauză CV și IM. Pacienților li s-a administrat o doză de încărcare de 300 mg clopidogrel (posibil 600 mg dacă s-a efectuat PCI) sau 180 mg ticagrelor.

Rezultatul a apărut precoce (reducere a riscului absolut [RRA] de 0,6% și reducere a riscului relativ [RRR] de 12% la 30 de zile), cu un efect al tratamentului constant pe toată durata perioadei de 12 luni, producând o RRA de 1,9% pe an, cu o RRR de 16%. Aceasta sugerează că este adecvat tratamentul pacienților cu ticagrelor timp de maxim 12 luni (vezi pct. 4.2). Tratamentul a 54 de pacienți cu SCA cu ticagrelor în loc de clopidogrel va preveni 1 eveniment aterotrombotic; tratamentul a 91 de pacienți va preveni 1 deces de cauză CV (vezi Figura 1 și Tabelul 3).

Efectul tratamentului cu ticagrelor față de clopidogrel apare constant în multe subgrupuri, incluzând greutatea; sexul; antecedentele de diabet zaharat, accidentul ischemic tranzitor sau accidentul vascular cerebral nehemoragic sau revascularizarea; tratamentele concomitente incluzând heparine, inhibitori ai Gp IIb/IIIa și inhibitori ai pompei de protoni (vezi pct. 4.5); diagnosticul final al evenimentului inițial (STEMI, NSTEMI sau AI); și tipurile de tratament intenționat la randomizare (invaziv sau medical).

S-a observat o interacțiune slab semnificativă a tratamentului cu regiunea geografică, în care riscul relativ pentru criteriul de evaluare final principal favorizează ticagrelor în restul lumii, dar favorizează clopidogrel în America de Nord, care a reprezentat aproximativ 10% din populația generală studiată (valoarea p pentru interacțiune = 0,045). Analizele exploratorii sugerează o posibilă asociere cu doza de AAS, aceea că reducerea eficacității ticagrelor a fost observată la creșterea dozelor de AAS. Dozele zilnice repetate de AAS administrate în asociere cu Possia trebuie să fie de 75-150 mg (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Figura 1 prezintă estimarea riscului primei apariții a oricărui eveniment care face parte din criteriul de evaluare final compus a eficacității.

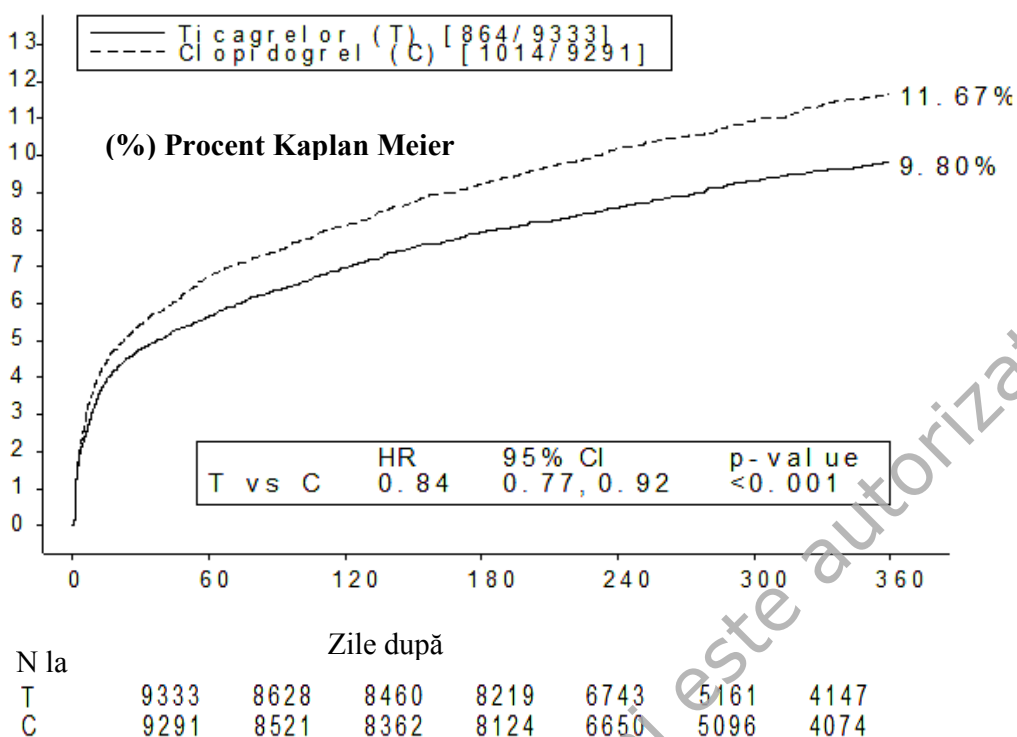


Figura 1 – Timpul până la prima apariție a decesului de cauză CV, IM sau accident vascular cerebral (PLATO)

Possia a redus apariția criteriului de evaluare final principal compus comparativ cu clopidogrel, atât la populația cu AI/STEMI, cât și la cea cu NSTEMI (Tabelul 3).

Tabelul 3 – Evenimente apărute în PLATO

	Possia (% pacienți cu evenimente) Nr=9333	Clopidogrel (% pacienți cu evenimente) Nr=9291	RRA^a (%/an)	RRR^a (%) (95% ÎÎ)	P
Deces de cauză CV/ IM (excluzând IM asimptomatic) sau AVC	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Procedură invazivă	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Tratament medicamentos	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^d
Deces de cauză CV	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
IM (excluzând IM asimptomatic) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
AVC	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Mortalitatea de toate cauzele, IM (excluzând IM silențios), AVC	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
Deces de cauză CV, IM total, AVC, IRG, IR, AIT, Alte EAT ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Mortalitate de toate cauzele	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^d
Tromboză de stent definită	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^d

^aRRA = reducere a riscului absolut; RRR = reducere a riscului relativ = (1- riscul relativ) x 100%.

O RRR negativă indică o creștere a riscului relativ.

^bexcluzând infarctul miocardic asimptomatic

^cIRG = ischemie recurentă gravă, IR = ischemie recurentă; AIT = accident ischemic tranzitor; ETA = eveniment arterial trombotic. IM totale includ IM silențios, data evenimentului fiind considerată data diagnosticării.

^dvaloarea nominală a semnificației; toate celelalte sunt semnificative statistic formal prin analiza ierarhică prestabilită.

Substudiul Holter

Pentru a studia apariția pauzelor ventriculare și altor episoade aritmice în timpul studiului PLATO, investigatorii au efectuat monitorizare Holter într-un subset de aproximativ 3000 de pacienți, din care aproximativ 2000 aveau înregistrări atât în faza acută a SCA cât și după o lună. Principala variabilă de interes a fost reprezentată de apariția pauzelor ventriculare cu durată ≥ 3 secunde. Mai mulți pacienți au prezentat pauze ventriculare în cazul ticagrelor (6,0%) comparativ cu clopidogrel (3,5%) în faza acută; 2,2% și, respectiv, 1,6% după 1 lună (vezi pct. 4.4). Creșterea pauzelor ventriculare în faza acută a SCA a fost mai pronunțată la pacienții cu antecedente de ICC tratați cu ticagrelor (9,2% față de 5,4% la pacienții fără antecedente de ICC, la pacienții tratați cu clopidogrel, 4,0% la cei cu față de 3,6% la cei fără antecedente de ICC). Acest dezechilibru nu a survenit la o lună: 2,0% față de 2,1% la pacienții tratați cu ticagrelor cu și fără antecedente de ICC, respectiv, și 3,8% față de 1,4% la pacienții tratați cu clopidogrel. Nu au existat consecințe adverse clinice asociate cu acest dezechilibru (incluzând implantarea de pacemaker) la această grupă de pacienți.

Substudiul genetic PLATO

Genotiparea CYP2C19 și ABCB1 la 10285 de pacienți din studiul PLATO a furnizat asocierea dintre grupurile genotipului și rezultatele din PLATO. Superioritatea ticagrelor față de clopidogrel în ceea ce privește reducerea evenimentelor CV majore nu a fost afectată semnificativ de genotipul CYP2C19 sau ABCB1 al pacientului. La fel ca în cazul studiului global PLATO, hemoragiile majore PLATO totale nu au diferit între ticagrelor și clopidogrel, indiferent de genotipul CYP2C19 sau ABCB1. Hemoragiile majore PLATO nelegate de CABG au crescut în cazul ticagrelor comparativ cu clopidogrel la pacienții cu una sau mai multe pierderi ale funcției alelelor CYP2C19, dar au fost similare la pacienții cu clopidogrel fără pierdere a funcției alelei.

Criteriul de evaluare compus de eficacitate și siguranță

Un criteriu de evaluare compus de eficacitate și siguranță (deces de cauză CV, IM, accident vascular cerebral sau hemoragii "totale majore" conform PLATO) indică faptul că beneficiul în ceea ce privește eficacitatea Possia comparativ cu clopidogrel nu este anulat de evenimentele hemoragice majore (RRA 1,4%, RRR 8%, riscul relativ 0,92; $p=0,0257$) timp de 12 luni după SCA.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de a se depune rezultatele studiilor efectuate cu Possia la toate subgrupele de copii și adolescenți în indicația aprobată (vezi pct. 4.2 și 5.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Ticagrelor prezintă farmacocinetică liniară, iar expunerea la ticagrelor și metabolitul activ (AR-C124910XX) este aproximativ proporțională cu doza până la 1260 mg.

Absorbție

Absorbția ticagrelor este rapidă cu un t_{max} median de aproximativ 1,5 ore. Formarea metabolitului circulant principal AR-C124910XX (activ de asemenea) din ticagrelor este rapidă, cu un t_{max} median de aproximativ 2,5 ore. După administrarea orală a 90 mg ticagrelor în condiții de repaus alimentar, C_{max} este de 529 ng/ml și ASC este de 3451 ng•ora/ml. Raportul dintre metabolit și compusul părinte este 0,28 pentru C_{max} și 0,42 pentru ASC.

Biodisponibilitatea absolută medie a ticagrelor a fost estimată ca fiind 36%. Ingestia unei mese cu conținut lipidic bogat a determinat o creștere de 21% a ASC a ticagrelor și o scădere de 22% a C_{max} a metabolitului activ, dar nu a avut niciun efect asupra C_{max} a ticagrelor sau ASC a metabolitului activ. Aceste modificări mici sunt considerate a avea semnificație clinică minimă; prin urmare, ticagrelor poate fi administrat cu sau fără alimente. Ticagrelor, precum și metabolitul activ, sunt substraturi pentru gp-P.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție la starea de echilibru pentru ticagrelor este de 87,5 l. La om ticagrelor și metabolitul activ se leagă în proporție mare de proteine plasmatice (>99,0%).

Metabolizare

CYP3A4 este principala izoenzimă responsabilă pentru metabolizarea ticagrelor și formarea metabolitului activ și interacțiunile lor cu alte substraturi ale CYP3A variază de la activare până la inhibare.

Metabolitul principal al ticagrelor este AR-C124910XX, care este de asemenea activ, conform evaluării *in vitro* a legării de receptorul plachetar ADP P2Y₁₂. Expunerea sistemică la metabolitul activ este de aproximativ 30-40% din cea obținută pentru ticagrelor.

Eliminare

Calea principală de eliminare a ticagrelor este reprezentată de metabolizarea hepatică. Când se administrează ticagrelor marcat radioactiv, recuperarea medie a radioactivității este de aproximativ 84% (57,8% în materiile fecale, 26,5% în urină). Recuperarea ticagrelor și a metabolitului activ în

urină au fost mai mici de 1% din doză. Calea principală de eliminare a metabolitului activ este cel mai probabil prin secreție biliară. $T_{1/2}$ mediu a fost de aproximativ 7 ore pentru ticagrelor și 8,5 ore pentru metabolitul activ.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Expuneri mai mari la ticagrelor (aproximativ 25% atât pentru C_{max} cât și pentru ASC) și la metabolitul activ au fost observate la pacienții vârstnici (≥ 75 de ani) cu SCA comparativ cu pacienții mai tineri în analiza farmacocinetică a populației. Aceste diferențe nu sunt considerate semnificative statistic (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Ticagrelor nu a fost evaluat la copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Sex

Expuneri mai mari la ticagrelor și la metabolitul activ au fost observate la femei comparativ cu bărbații. Diferențele nu sunt considerate semnificative clinic.

Insuficiență renală

Expunerea la ticagrelor și la metabolitul activ a fost cu aproximativ 20% mai mică la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) comparativ cu subiecții cu funcție renală normală (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

C_{max} și ASC pentru ticagrelor au fost cu 12% și, respectiv, 23% mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară comparativ cu subiecții sănătoși cu aceleași caracteristici (vezi pct. 4.2). Ticagrelor nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă și utilizarea sa la acești pacienți este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Etnie

Pacienții de origine asiatică au o biodisponibilitate medie mai mare cu 39% comparativ cu pacienții caucazieni. Pacienții autoidentificați ca negri au prezentat o biodisponibilitate a ticagrelor cu 18% mai mică comparativ cu pacienții caucazieni. În studiile de farmacologie clinică, expunerea (C_{max} și ASC) la ticagrelor la subiecții japonezi a fost cu aproximativ 40% (20% după ajustarea în funcție de greutatea corporală) mai mare comparativ cu cea observată la caucazieni.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice pentru ticagrelor și metabolitul său principal nu au evidențiat niciun risc inacceptabil de reacții adverse pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doză unică și doze repetate și potențial genotoxic.

Iritația gastro-intestinală a fost observată la mai multe specii animale la nivele de expunere relevante din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.8).

La femelele de șobolan, ticagrelor în doză mare a prezentat o incidență crescută a tumorilor uterine (adenocarcinoame) și o incidență crescută a adenoamelor hepatice. Mecanismul de apariție a tumorilor uterine este probabil dezechilibrul hormonal care poate determina apariția de tumori la șobolani. Mecanismul de apariție a adenoamelor hepatice se datorează probabil inducției unei enzime hepatice specifice pentru rozătoare. Astfel, rezultatele de carcinogeneză sunt considerate puțin probabil a fi relevante la om.

La șobolani, au fost observate anomalii minore ale dezvoltării la doze toxice materne (limită de siguranță de 5,1). La iepuri, s-a observat o ușoară întârziere a dezvoltării ficatului și scheletului la

fetușii rezultați din femele la care s-au administrat doze crescute, fără să prezinte toxicitate maternă (limita de siguranță de 4,5).

Studiile la șobolani și iepuri au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere, cu o ușoară reducere a creșterii ponderale materne și o viabilitate neonatală și greutate corporală la naștere puilor reduse, cu întârzierea creșterii. Ticagrelor a determinat cicluri neregulate (în majoritate cicluri prelungite) la femelele de șobolan, dar nu a afectat fertilitatea generală la femelele și masculii de șobolan. Studiile de farmacocinetică efectuate cu ticagrelor radiomarcant au demonstrat că compusul părinte și metaboliții săi sunt excretați în lapte la șobolan (vezi pct. 4.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Manitol (E 421)

Fosfat de calciu dibazic

Stearat de magneziu (E 407b)

Amidonglicolat de sodiu

Hidroxipropilceluloză (E 463)

Film

Talc

Dioxid de titan (E 171)

Oxid galben de fer (E 172)

Polietilenglicol 400

Hipromeloză (E 464)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

- Blistere transparente din PVC-PVdC/Aluminiu (cu simbolurile soare/lună) a 10 comprimate; cutii cu 60 comprimate (6 blistere) și 180 comprimate (18 blistere).
- Blister calendar transparent din PVC-PVdC/Aluminiu (cu simbolurile soare/lună) a 14 comprimate; cutii cu 14 comprimate (1 blister), 56 comprimate (4 blistere) și 168 comprimate (12 blistere).
- Blister perforat transparent cu unitate de doză din PVC-PVdC/Aluminiu a 10 comprimate; cutie cu 100x1 comprimate (10 blistere).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Suedia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/656/001-006

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 03 decembrie 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Suedia

sau

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sistemul de farmacovigilență

DAPP trebuie să asigure că sistemul de farmacovigilență inclus în modulul 1.8.1 al autorizației de punere pe piață, este implementat și funcțional înainte de și în timpul prezenței medicamentului pe piață.

Planul de management al riscului (PMR)

DAPP va efectua studiile și activitățile de farmacovigilență suplimentare detaliate în Planul de farmacovigilență, conform celor stabilite în PMR prezentat în modulul 1.8.2. al Cererii de autorizare de punere pe piață și orice actualizări ulterioare ale PMR aprobate de Comitetul pentru medicamente de uz uman CHMP.

Conform recomandărilor CHMP privind Sistemele de management ale riscului pentru medicamentele de uz uman, orice versiune actualizată a PMR trebuie depusă în același timp cu următorul Raport periodic actualizat referitor la siguranță (RPAS).

În plus, versiunea actualizată a PMR trebuie depusă

- Când se primesc informații noi care pot avea impact asupra Specificației de siguranță actuale, Planului de farmacovigilență sau activităților de reducere la minimum a riscului
- În decurs de 60 zile de la atingerea unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului)
- La cererea Agenției Europene a Medicamentului.

• CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI

Nu este cazul.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

Produsul medicinal nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE COMPRIMATE FILMATE 90 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Possia 90 mg comprimate filmate
ticagrelor

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține ticagrelor 90 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate filmate
56 comprimate filmate
60 comprimate filmate
100x1 comprimate filmate
168 comprimate filmate
180 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Possia 90 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER PERFORAT CU UNITATE DE DOZĂ (100X1 COMPRIMATE)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Possia 90 mg comprimate
ticagrelor

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER (10 COMPRIMATE)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Possia 90 mg comprimate
ticagrelor

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Simbolul soare/lună

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER CALENDAR (14 COMPRIMATE)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Possia 90 mg comprimate
ticagrelor

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lun Mar Mie Joi Vin Sâm Dum

Simbolul soare/lună

B. PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru utilizator

Possia 90 mg comprimate filmate ticagrelor

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră:

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea pot fi și reacții adverse care nu sunt menționate în acest prospect.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Possia și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Possia
3. Cum să luați Possia
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Possia
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Possia și pentru ce se utilizează

Ce este Possia

Possia conține substanța activă numită ticagrelor. Acesta face parte dintr-o clasă de medicamente denumite medicamente antiplachetare.

Cum acționează Possia

Possia influențează celulele denumite “plachete” (numite și trombocite). Aceste celule foarte mici din sânge ajută la oprirea sângerării prin lipirea unele de altele (agregare) pentru a astupa găuri mici de la nivelul vaselor de sânge tăiate sau lezate.

Cu toate acestea, plachetele pot forma cheaguri și în interiorul vaselor de sânge afectate de boală din inimă și creier. Acest lucru poate fi foarte periculos deoarece:

- cheagul poate opri complet aportul de sânge – acest lucru poate provoca un infarct miocardic (atac de cord) sau un accident vascular cerebral, sau
- cheagul poate bloca parțial vasele de sânge care irigă inima – aceasta reduce fluxul de sânge către inimă și poate provoca durere toracică care apare și dispare (denumită “angină instabilă”).

Possia ajută la oprirea agregării trombocitelor. Acest lucru scade riscul formării unui cheag de sânge care poate reduce fluxul de sânge.

Pentru ce se utilizează Possia

Possia se utilizează numai la adulți. Vi s-a recomandat Possia pentru că ați avut:

- un infarct miocardic, sau
- angină instabilă (angină sau durere în piept care nu este bine controlată).

Possia reduce riscul de a avea un alt infarct miocardic sau accident vascular cerebral sau riscul de deces ca urmare a unei boli a inimii sau a vaselor dumneavoastră de sânge.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Possia

Nu luați Possia dacă

- Sunteți alergic (hipersensibil) la ticagrelor sau la oricare dintre celelalte componente ale Possia (enumerate la punctul 6).
- Sângerăți în prezent sau ați avut o sângerare în corp recent, cum ar fi o sângerare dintr-un ulcer al stomacului sau intestinului.
- Aveți o afecțiune a ficatului moderată sau severă
- Luați oricare dintre următoarele medicamente: ketoconazol (utilizat pentru tratamentul infecțiilor fungice), claritromicină (utilizată pentru tratamentul infecțiilor cauzate de bacterii), nefazodonă (un antidepresiv), ritonavir și atazanavir (utilizate pentru tratamentul infecției cu HIV și SIDA).
- Ați avut accident vascular cerebral cauzat de o hemoragie la nivelul creierului.

Nu luați Possia dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte să luați Possia.

Precauții și atenționări

Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau medicul stomatolog înainte să luați Possia dacă:

- Aveți un risc crescut de sângerare ca urmare:
 - a unei leziuni recente grave
 - a unei intervenții chirurgicale recente (inclusiv intervenții stomatologice)
 - a unei boli care vă afectează coagularea sângelui
 - a unei sângerări recente de la nivelul stomacului sau intestinului (cum ar fi un ulcer gastric sau “polipi” la nivelul colonului)
- Sunteți programat pentru o intervenție chirurgicală (incluzând intervenții stomatologice) în orice moment în timpul administrării Possia. Aceasta din cauza riscului crescut de sângerare. Este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să întrerupeți administrarea Possia cu 7 zile înaintea intervenției chirurgicale.
- Frecvența bătailor inimii dumneavoastră este anormal de scăzută (de regulă sub 60 de bătaii pe minut) și nu aveți implantat un dispozitiv care stimulează inima (pacemaker).
- Aveți astm bronșic sau altă afecțiune a plămânilor sau dificultăți de respirație.
- Dacă v-ați făcut analize de sânge care au indicat o cantitate mai mare decât cea normală de acid uric.

Dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau medicul stomatolog înainte să luați Possia.

Copii și adolescenți

Possia nu este recomandat la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani.

Possia împreună cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală, suplimente alimentare și preparatele pe bază de plante. Aceasta deoarece Possia poate influența modul în care acționează anumite medicamente, iar anumite medicamente pot influența efectul Possia.

Spuneți medicului sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- mai mult de 40 mg pe zi de simvastatină sau lovastatină (medicamente folosite pentru a trata colesterolul crescut)
- rifampicină (un antibiotic), fenitoină, carbamazepină și fenobarbital (utilizate pentru a controla convulsiile), dexametazonă (utilizată pentru tratamentul bolilor inflamatorii și autoimune), digoxină (utilizată pentru tratamentul insuficienței cardiace), ciclosporină (folosită pentru a scădea apărarea organismului dumneavoastră), chinidină și diltiazem (utilizate pentru tratamentul tulburărilor de ritm cardiac), beta-blocante și verapamil (folosite pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute).

În special, spuneți-i medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente care vă cresc riscul de sângerare:

- “anticoagulante orale” denumite frecvent “medicamente care subțiază sângele”, care includ warfarina.
- medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (abreviate ca AINS) administrate frecvent ca medicamente pentru calmarea durerii, cum sunt ibuprofenul și naproxenul.
- Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (abreviat ISRS) utilizate ca antidepresive, cum sunt paroxetina, sertralina și citalopramul.
- alte medicamente cum sunt ketoconazol (utilizat pentru tratamentul infecțiilor fungice), claritromicină (utilizată pentru tratamentul infecțiilor cauzate de bacterii), nefazodonă (un antidepresiv), ritonavir și atazanavir (administrare pentru tratamentul infecției cu HIV și SIDA), cisapridă (utilizată pentru tratamentul arsurilor în capul pieptului), alcaloizi de ergot (utilizați pentru tratamentul migrenelor și durerilor de cap).

De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră că luați Possia, deoarece este posibil să aveți un risc crescut de sângerare dacă medicul dumneavoastră vă administrează “fibrinolitice”, denumite deseori “medicamente care dizolvă cheagul de sânge”, cum este streptokinaza sau alteplaza.

Utilizarea Possia cu alimente și băuturi

Puteți să luați Possia cu sau fără alimente.

Sarcina și alăptarea

Nu se recomandă utilizarea Possia dacă sunteți gravidă sau puteți rămâne gravidă. Femeile trebuie să utilizeze metode contraceptive corespunzătoare pentru evitarea sarcinii în timpul administrării acestui medicament.

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte să luați Possia dacă alăptați. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre beneficiile și riscurile administrării Possia în această perioadă.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament dacă sunteți însărcinată sau alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Possia să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum să luați Possia

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât de mult să luați

- Doza de inițiere este de două comprimate odată (doza de încărcare de 180 mg). Această doză vă va fi administrată de obicei în spital.
- După această doză de inițiere, doza uzuală este de un comprimat de 90 mg de două ori pe zi administrat timp de până la 12 luni, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă spune altfel. Luați Possia aproximativ la aceeași oră în fiecare zi (de exemplu un comprimat dimineața și unul seara).

Medicul dumneavoastră vă va spune, de asemenea, să luați acid acetilsalicilic. Acesta este o substanță prezentă în multe medicamente utilizate pentru a preveni formarea de cheaguri de sânge. Medicul dumneavoastră vă va spune cât de mult să luați (de regulă între 75-150 mg zilnic).

Cum să luați Possia

- Puteți să luați comprimatul cu sau fără alimente.
- Puteți să verificați când ați luat ultimul comprimat Possia uitându-vă pe blister. Sunt desenate un soare (pentru dimineața) și o lună (pentru seară). Aceste semne vă vor indica dacă ați luat doza.

Dacă luați mai mult Possia decât trebuie

Dacă luați mai mult Possia decât trebuie, discutați cu un medic sau mergeți imediat la spital. Luați cu dumneavoastră ambalajul medicamentului. Puteți avea un risc crescut de sângerare.

Dacă uitați să luați Possia

- Dacă ați uitat să luați o doză, luați următoarea doză ca de obicei.
- Nu luați o doză dublă (două doze în același timp) pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Possia

Nu întrerupeți administrarea Possia fără să discutați cu medicul dumneavoastră. Luați Possia în mod regulat cât timp vi-l prescrie medicul dumneavoastră. Dacă opriți administrarea Possia, acest lucru poate să vă crească riscul de a avea un alt infarct miocardic sau de a deceda din cauza unei boli a inimii sau vaselor de sânge.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Următoarele reacții adverse pot să apară în cazul acestui medicament:

Frecvența reacțiilor adverse posibile enumerate mai jos este definită utilizând următoarea convenție: frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 100); mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000); rare (afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000).

Mergeți imediat la medic dacă observați oricare dintre următoarele – puteți avea nevoie de tratament medical de urgență:

- **Semne de accident vascular cerebral, cum ar fi:**

- amorțeală sau slăbiciune bruscă la nivelul brațului, piciorului sau feței, în special dacă apar numai pe o singură parte a corpului
- apariția bruscă a confuziei, dificultății de vorbire sau în a-i înțelege pe ceilalți
- apariția bruscă de dificultăți la mers sau pierderea echilibrului sau a coordonării
- apariția bruscă a senzației de amețală sau apariția bruscă a durerii de cap severe, fără cauză cunoscută

Acestea sunt semne ale unui tip de accident vascular provocat de o hemoragie la nivelul creierului. Acestea sunt mai puțin frecvente.

- **Hemoragie** – anumite sângerări sunt frecvente. Cu toate acestea, sângerările severe sunt mai puțin frecvente, dar pot pune viața în pericol. Poate fi cresc riscul de apariție a diferitelor tipuri de sângerări, de exemplu:

- sângerare nazală (frecvent)
- sânge în urină (mai puțin frecvent)
- scaune negre sau sânge în scaun (frecvent)
- sânge la nivelul ochiului (mai puțin frecvent)
- eliminarea prin tuse sau vărsături cu sânge (mai puțin frecvent)
- menstruație care este mai abundentă sau survine în alte perioade față de perioada normală (mai puțin frecvent).
- sângerare după intervenții chirurgicale sau ca urmare a tăieturilor și rănilor care este mai abundentă decât în mod normal (frecvent).
- sângerare de la nivelul mucoasei stomacului (ulcer) (mai puțin frecvent).
- sângerare a gingiilor (mai puțin frecvent).
- sângerare la nivelul urechii (rar).

- sângerare în interiorul articulațiilor cauzând tumefiere dureroasă (rar).

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele:

- **Senzație de lipsă de aer** – aceasta este frecventă. Poate fi din cauza bolii de inimă pe care o aveți sau din altă cauză, sau poate reprezenta o reacție adversă la Possia. Dacă senzația de lipsă de aer se agravează sau durează mult, spuneți medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă este necesar tratament sau sunt necesare investigații suplimentare.

Alte reacții adverse posibile

Frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 100)

- Văntăți

Mai puțin frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000)

- Reacție alergică – erupția trecătoare pe piele, mâncărimile sau umflarea feței sau buzelor/limbii pot fi semne ale unei reacții alergice (vezi pct. 2: Ce trebuie să știți înainte să luați Possia).
- Durere de cap
- Senzație de amețală sau ca și cum camera se învârtește
- Durere abdominală
- Diaree sau indigestie
- Greață sau vărsături
- Erupție trecătoare pe piele
- Mâncărime
- Inflamație a stomacului (gastrită)

Rare (afectează 1 până la 10 utilizatori din 10 000)

- Constipație
- Senzație de furnicături
- Confuzie

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului, însă nu întrerupeți administrarea Possia înainte de a discuta cu ei. Acestea pot fi și reacții adverse care nu sunt menționate în acest prospect.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ POSSIA

- Nu lăsați acest medicament la îndemâna și vederea copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Possia

- Substanța activă este ticagrelor. Fiecare comprimat filmat conține ticagrelor 90 mg.
- Celelalte componente sunt:
Nucleul comprimatului: manitol (E 421), fosfat de calciu dibazic, amidon glicolat de sodiu, hidroxipropilceluloză (E 463), stearat de magneziu (E 470b)

Filmul comprimatului: hipromeloză (E 464), dioxid de titan (E 171), talc, polietilenglicol 400 și oxid galben de fer (E 172).

Cum arată Possia și conținutul ambalajului

Comprimate filmate (comprimat): Comprimatele sunt rotunde, biconvexe, de culoare galbenă, filmate, marcate cu un “90” peste un “T” pe una dintre fețe.

Possia este disponibil în

- Blistere standard (cu simbolurile soare/lună) în cutii cu 60 și 180 comprimate
- Blistere calendar (cu simbolurile soare/lună) în cutii cu 14, 56 și 168 comprimate
- Blistere perforate în cutie cu 100x1 comprimate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Suedia

Fabricant:

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85
Södertälje
Suedia

Fabricant:

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.

Τηλ: + 30 2 106871500

España

Laboratorios Almirall, S.A.

Tel: + 00 34 93 31 28 748

France

AstraZeneca

Tél: + 33 1 41 29 40 00

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd

Tel: + 353 1609 7100

Ísland

Vistor hf

Sími: + 354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.

Tel: + 39 02 98011

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική 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 Farmacêuticos, S.A.

Tel: + 351 21 4997400

România

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: + 40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited

Tel: + 386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB o.z.

Tel: + 421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy

Puh/Tel: + 358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB

Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd

Tel: + 44 1582 836 836

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.