

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Possia 90 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 90 mg tikagrelorja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta (tableta).

Okrogla, bikonveksna rumena tableta z oznako "90" nad "T" na eni strani in brez oznak na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Possia je sočasno z acetilsalicilno kislino (ASA) indicirano za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri odraslih bolnikih z akutnimi koronarnimi sindromi (nestabilno angino pectoris, miokardnim infarktom brez dviga ST [NSTEMI] ali z dvigom ST [STEMI]), vključno s konzervativno zdravljenimi bolniki in bolniki, zdravljenimi s perkutano koronarno intervencijo ali obvodno koronarno operacijo.

Za dodatne informacije glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje z zdravilom Possia je treba začeti z enim 180-mg polnilnim odmerkom (dve tableti po 90 mg) in ga nadaljevati z 90 mg dvakrat na dan.

Bolniki, ki jemljejo zdravilo Possia, morajo jemati tudi ASA, če ni posebej kontraindicirana. Po uvodnem odmerku ASA je treba zdravilo Possia uporabljati z vzdrževalnim odmerkom ASA od 75 do 150 mg (glejte poglavje 5.1).

Zdravljenje je priporočljivo nadaljevati do 12 mesecev, razen če je prenehanje uporabe zdravila Possia klinično indicirano (glejte poglavje 5.1). Izkušenj z uporabo več kot 12 mesecev je malo.

Bolnikom z akutnimi koronarnimi sindromi (ACS – Acute Coronary Syndrome) lahko prezgodnje prenehanje uporabe kateregakoli antiagregacijskega zdravila, tudi zdravila Possia, poveča tveganje kardiovaskularne smrti ali miokardnega infarkta zaradi njihove osnovne bolezni. Zato se je treba izogniti prezgodnjemu prenehanju zdravljenja.

Izogibati se je treba tudi izpuščanju odmerkov. Če bolnik izpusti odmerek zdravila Possia, naj vzame le eno 90-mg tableto (svoj naslednji odmerek) ob predvidenem času.

Če je treba, lahko bolniki, zdravljeni s klopidogrelom, neposredno preidejo na zdravilo Possia (glejte poglavje 5.1). Prehod s prasugrela na zdravilo Possia ni raziskan.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z okvaro ledvic

Bolnikom z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2). Informacij o zdravljenju bolnikov na dializi ni, zato zdravila Possia pri teh bolnikih ni priporočljivo uporabljati.

Bolniki z okvaro jeter

Bolnikom z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Zdravilo Possia ni raziskano pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter. Njegova uporaba pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter je zato kontraindicirana (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Pediatrični bolniki

Varnost in učinkovitost zdravila Possia pri otrocih do 18. leta starosti nista ugotovljeni za indikacije, odobrene za odrasle. Podatkov ni na voljo (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Način uporabe

Za peroralno uporabo. Zdravilo Possia se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov naštetu v poglavju 6.1 (glejte poglavje 4.8).
- Aktivna patološka krvavitev.
- Anamneza intrakranialne krvavitve (glejte poglavje 4.3).
- Zmerna do huda okvara jeter (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2).
- Sočasna uporaba tikagrelorja z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. s ketokonazolom, klaritromicinom, nefazadonom, ritonavirjem ali atazanavirjem) je kontraindicirana, ker lahko bistveno poveča izpostavljenost tikagreloru (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tveganje krvavitev

V ključnem preskušanju 3. faze PLATO ([*PLATelet Inhibition and Patient Outcomes*], 18.624 bolnikov) so bili med ključnimi merili za ne vključitev večje tveganje krvavitev, klinična pomembna trombocitopenija ali anemija, predhodna intrakranialna krvavitev, gastrointestinalna krvavitev v zadnjih 6 mesecih ali večja operacija v zadnjih 30 dneh. Pri bolnikih z akutnimi koronarnimi sindromi, zdravljenih z zdravilom Possia in ASA, so ugotovili večje tveganje hujših krvavitev, nepovezanih s CABG, in tudi na splošno krvavitev, ki so zahtevale zdravniško oskrbo, tj. hujših in blažjih krvavitev po PLATO, ne pa tudi življenjsko nevarnih krvavitev ali krvavitev s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8).

Zato je treba uporabo zdravila Possia pri bolnikih z večjim tveganjem krvavitev pretehtati v primerjavi s koristmi preprečevanja aterotrombotičnih dogodkov. Če je zdravilo Possia klinično indicirano, ga je treba previdno uporabljati v naslednjih skupinah bolnikov:

- Bolniki, nagnjeni h krvavitvam (npr. zaradi nedavne poškodbe, nedavne operacije, koagulacijskih motenj, aktivne ali nedavne gastrointestinalne krvavitve). Uporaba zdravila Possia je kontraindicirana pri bolnikih z aktivno patološko krvavitvijo, bolnikih z anamnezo intrakranialne krvavitve in bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).
- Bolniki, sočasno zdravljeni z zdravili, ki lahko povečajo tveganje krvavitev (npr. nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), peroralni antikoagulansi in/ali fibrinolitiki) v 24 urah od uporabe zdravila Possia.

Podatkov o vplivu zdravila Possia na hemostatsko korist transfuzije trombocitov ni; zdravilo Possia v obtoku lahko zavre transfundirane trombocite. Sočasna uporaba zdravila Possia z dezmpresinom ni skrajšala standardiziranega časa krvavitve ("template bleeding time"), zato ni verjetno, da bi bil dezmpresin učinkovit za obvladovanje kliničnih krvavitev (glejte poglavje 4.5).

Antifibrinolitično zdravljenje (aminokaprojska kislina ali traneksaminska kislina) in/ali rekombinantni faktor VIIa lahko povečajo hemostazo. Uporaba zdravila Possia se lahko nadaljuje, ko je vzrok krvavitve ugotovljen in obvladan.

Operacija

Bolnikom je treba naročiti, da morajo pred načrtovanjem kakršnekoli operacije in preden vzamejo katerokoli novo zdravilo, zdravniku ali zobozdravniku povedati, da jemljejo zdravilo Possia.

Bolniki z obvodno operacijo koronarnih arterij (CABG) so imeli v študiji PLATO z zdravilom Possia več krvavitev kot s klopidogrelom, če so prenehali z jemanjem zdravila Possia 1 dan pred operacijo, toda podoben delež hujših krvavitev kot med uporabo klopidogrela, če se je zdravljenje končalo 2 dni ali več pred operacijo (glejte poglavje 4.8). Če ima bolnik predvideno elektivno operacijo in antiagregacijski učinek ni zaželen, je treba uporabo zdravila Possia prekiniti 7 dni pred operacijo (glejte poglavje 5.1).

Bolniki s tveganjem bradikardnih dogodkov

V glavno PLATO študijo varnosti in učinkovitosti zdravila Possia niso bili vključeni bolniki s tveganjem bradikardnih dogodkov (npr. bolniki brez srčnega spodbujevalnika in z boleznijo sinusnega vozla, AV-blokom 2. ali 3. stopnje ali sinkopo zaradi bradikardije). V zgodnejši klinični študiji so namreč opazili ventrikularne pavze, ki so bile večinoma asimptomatske. Zato je treba zdravilo Possia zaradi skromnih kliničnih izkušenj pri takšnih bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavje 5.1).

Poleg tega je potrebna previdnost, če je zdravilo Possia uporabljeno skupaj z zdravili, ki povzročajo bradikardijo. Vendar pa v preskušanju PLATO po sočasni uporabi z enim ali več zdravili, za katera je znano, da povzročajo bradikardijo (npr. 96 % zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, 33 % zaviralca kalcijevih kanalčkov diltiazem in verapamil ter 4 % digoksin) niso ugotovili klinično pomembnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.5).

V holterski podštudiji PLATO je imelo med akutno fazo ACS ventrikularne pavze, ≥ 3 sekund, več bolnikov, ki so dobivali tikagrelor, kot bolnikov, ki so dobivali klopidogrel. Povečanje števila holtersko ugotovljenih ventrikularnih pavz je bilo med uporabo tikagrelorja v primerjavi s klopidogrelom pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem v akutni fazi ACS večje kot v celotni študijski populaciji, ne pa tudi po enem mesecu. S to razliko v tej populaciji bolnikov niso bile povezane kakšne neželene klinične posledice (vključno s sinkopo ali vstavitvijo srčnega spodbujevalnika) (glejte poglavje 5.1).

Dispneja

Dispneja je bila opisana pri 13,8 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Possia, in pri 7,8 % bolnikov, zdravljenih s klopidogrelom. Pri 2,2 % bolnikov so raziskovalci dispnejo ocenili za vzročno povezano z uporabo zdravila Possia. Po navadi je blaga do zmerna in pogosto mine, ne da bi bilo treba zdravljenje prekiniti. Bolniki z astmo/KOPB imajo med uporabo zdravila Possia večje absolutno tveganje dispneje (glejte poglavje 4.8). Tikagrelor je treba previdno uporabljati pri bolnikih z astmo in/ali KOPB. Mehanizem ni razjasnjen. Primere novonastale, dolgotrajne ali poslabšane dispneje je treba povsem raziskati; če je bolnik ne prenaša, je treba zdravljenje z zdravilom Possia končati.

Zvišanje kreatinina

Med zdravljenjem z zdravilom Possia se koncentracija kreatinina lahko poveča (glejte poglavje 4.8). Mehanizem tega ni razjasnjen. Delovanje ledvic je treba preveriti po enem mesecu, pozneje pa v skladu z medicinsko prakso. Posebno pozornost je treba nameniti bolnikom, starim ≥ 75 let, bolnikom z zmerno/hudo okvaro ledvic in tistim, ki sočasno prejemajo zaviralce receptorjev angiotenzina.

Zvišanje sečne kisline

V študiji PLATO je bilo tveganje hiperurikemije večje med zdravljenjem s tikagrelorjem kot med zdravljenjem s klopidoogrelom (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih z anamnezo hiperurikemije ali uričnega artritisa je treba tikagrelor uporabljati previdno. Iz previdnosti zato tikagrelorja ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih z urično nefropatijo.

Drugo

Glede na razmerje med vzdrževalnim odmerkom ASA in relativno učinkovitostjo tikagrelorja v primerjavi s klopidoogrelom, ugotovljeno v študiji PLATO, sočasna uporaba zdravila Possia in visokega vzdrževalnega odmerka ASA (> 300 mg) ni priporočljiva (glejte poglavje 5.1).

Sočasna uporaba zdravila Possia z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. s ketokonazolom, klaritromicinom, nefazodonom, ritonavirjem in atazanavirjem) je kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Sočasna uporaba lahko bistveno poveča izpostavljenost zdravilu Possia (glejte poglavje 4.5).

Tikagrelorja ni priporočljivo uporabljati sočasno z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. rifampicinom, deksametazonom, fenitoinom, karbamazepinom in fenobarbitalom), ker lahko sočasna uporaba zmanjša izpostavljenost tikagrelorju in njegovo učinkovitost (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba zdravila Possia in substratov CYP3A4 z ozkim terapevtskim indeksom (tj. cisaprida in alkaloidov ergot) ni priporočljiva, ker lahko tikagrelor poveča izpostavljenost tem zdravilom (glejte poglavje 4.5). Sočasna uporaba zdravila Possia z odmerki simvastatina ali lovastatina, večjimi od 40 mg, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Med sočasno uporabo digoksina in zdravila Possia je priporočljivo natančno klinično in laboratorijsko spremljanje (glejte poglavje 4.5).

Podatkov o sočasni uporabi zdravila Possia z močnimi zaviralci P-glikoproteina (P-gp) (npr. z verapamilom, kinidinom, ciklosporinom), ki lahko povečajo izpostavljenost tikagrelorju, ni. Če se hkrati uporabi ni mogoče izogniti, mora biti sočasno zdravljenje previdno (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Tikagrelor je v prvi vrsti substrat CYP3A4 in blago zavira CYP3A4. Tikagrelor je tudi substrat P-gp in šibek zaviralec P-gp in lahko poveča izpostavljenost substratom P-gp.

Učinki drugih zdravil na zdravilo Possia

Zdravila, ki se presnavljajo s CYP3A4

Zaviralci CYP3A4

- Močni zaviralci CYP3A4 – Sočasna uporaba ketokonazola in tikagrelorja je povečala C_{max} tikagrelorja za 2,4-krat in njegovo AUC za 7,3-krat. C_{max} aktivnega presnovka se je zmanjšala za 89 % in njegova AUC za 56 %. Pričakovati je mogoče, da drugi močni zaviralci CYP3A4 (klaritromicin, nefazodon, ritonavir ali atazanavir) vplivajo podobno, zato je njihova sočasna uporaba z zdravilom Possia kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).
- Zmerni zaviralci CYP3A4 – Sočasna uporaba diltiazema in tikagrelorja je povečala C_{max} tikagrelorja za 69 % in njegovo AUC do 2,7-krat; C_{max} aktivnega presnovka se je zmanjšala za 38 %, njegova AUC pa se ni spremenila. Tikagrelor ni vplival na koncentracijo diltiazema v plazmi. Pričakovati je mogoče, da drugi zmerni zaviralci CYP3A4 (npr. amprenavir, aprepitant, eritromicin in flukonazol) vplivajo podobno in se jih prav tako lahko uporablja hkrati z zdravilom Possia.

Induktorji CYP3A4

Sočasna uporaba rifampicina in tikagrelorja je zmanjšala $C_{\max}$ tikagrelorja za 73 % in njegovo AUC za 86 %. $C_{\max}$ aktivnega presnovka se ni spremenila, njegova AUC pa se je zmanjšala za 46 %. Pričakovati je, da drugi induktorji CYP3A (npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin in fenobarbital) prav tako zmanjšajo izpostavljenost zdravilu Possia. Sočasna uporaba tikagrelorja z močnimi induktorji CYP3A lahko zmanjša izpostavljenost tikagrelorju in njegovo učinkovitost (glejte poglavje 4.4).

Drugo

Klinične farmakološke študije medsebojnega delovanja so pokazale, da sočasna uporaba tikagrelorja s heparinom, enoksaparinom in ASA ali dezmopresinom ni vplivala na farmakokinetiko tikagrelorja ali aktivnega presnovka; prav tako v primerjavi s tikagrelorjem ni vplivala na agregacijo trombocitov, izzvano z ADP. Če so klinično indicirana zdravila, ki vplivajo na hemostazo, jih je treba v kombinaciji z zdravilom Possia uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Podatkov o sočasni uporabi zdravila Possia z močnimi zaviralci P-gp (npr. z verapamilom, kinidinom, ciklosporinom), ki lahko povečajo izpostavljenost tikagrelorju, ni. Če so klinično indicirani, mora biti sočasna uporaba previdna (glejte poglavje 4.4).

Učinki zdravila Possia na druga zdravila

Zdravila, ki se presnavljajo s CYP3A4

- *Simvastatin* – Sočasna uporaba tikagrelorja in simvastatina je povečala $C_{\max}$ simvastatina za 81 % in njegovo AUC za 56 %; $C_{\max}$ simvastatinske kisline je povečala za 64 % in njeno AUC za 52 %, pri nekaterih posameznikih pa so bila povečanja 2- do 3-kratna. Sočasna uporaba tikagrelorja in več kot 40 mg simvastatina na dan lahko povzroči neželene učinke simvastatina in jo je treba pretehtati glede na možne koristi. Simvastatin ni vplival na koncentracijo tikagrelorja v plazmi. Zdravilo Possia morda podobno vpliva na lovastatin. Sočasna uporaba zdravila Possia z odmerki simvastatina ali lovastatina, večjimi od 40 mg, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
- *Atorvastatin* – Sočasna uporaba atorvastatina in tikagrelorja je povečala $C_{\max}$ atorvastatinske kisline za 23 % in njeno AUC za 36 %. Podobna povečanja AUC in $C_{\max}$ so ugotovili za vse presnovke atorvastatina. Ta povečanja ne veljajo za klinično pomembna.
- Podobnega učinka drugih statinov, ki se presnavljajo s CYP3A4, ni mogoče izključiti. Bolniki, ki so v študiji PLATO dobivali tikagrelor, so jemali različne statine; pri 93 % kohorte PLATO, ki je jemala ta zdravila, ni bilo nobenih pomislekov v zvezi z varnostjo statinov.

Tikagrelor blago zavira CYP3A4. Sočasna uporaba zdravila Possia in substratov CYP3A4 z ozkim terapevtskim indeksom (tj. cisaprida ali alkaloidov ergot) ni priporočljiva, ker tikagrelor lahko poveča izpostavljenost tem zdravilom (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki se presnavljajo s CYP2C9

Sočasna uporaba zdravila Possia in tolbutamida ni spremenila plazemske koncentracije enega ali drugega zdravila. To kaže, da tikagrelor ne zavira CYP2C9 in tako ni verjetno, da bi spremenil presnovo drugih zdravil, npr. varfarina in tolbutamida, s CYP2C9.

Peroralni kontraceptivi

Sočasna uporaba zdravila Possia ter levonorgestrela in etinilestradiola je povečala izpostavljenost etinilestradiolu za približno 20 %, farmakokinetike levonorgestrela pa ni spremenila. Med sočasno uporabo levonorgestrela in etinilestradiola z zdravilom Possia ni pričakovati klinično pomembnega vpliva na učinkovitost peroralnih kontraceptivov.

Substrati P-glikoproteina (P-gp) (vključno z digoksinom, ciklosporinom)

Sočasna uporaba zdravila Possia je povečala $C_{\max}$ digoksina za 75 % in njegovo AUC za 28 %. Sočasna uporaba tikagrelorja je povečala povprečno najmanjšo koncentracijo digoksina za približno 30 %, nekatera individualna največja povečanja pa so segala do 2-krat. $C_{\max}$ in AUC tikagrelorja in njegovega aktivnega presnovka se v prisotnosti digoksina nista spremenili. Zato je med sočasno uporabo zdravila Possia in zdravil, ki so odvisna od P-gp in imajo ozek terapevtski indeks (kakršno je

digoksin ali ciklosporin), priporočljiv ustrezen klinični in/ali laboratorijski nadzor (glejte poglavje 4.4).

Druga sočasna zdravila

Zdravila, za katera je znano, da povzročajo bradikardijo

Zaradi pojavljanja ventrikularnih pavz in bradikardije, ki so večinoma asimptomatske, je previdnost potrebna pri uporabi zdravila Possia sočasno z zdravili, za katera je znano, da povzročajo bradikardijo (glejte poglavje 4.4). Vendar pa v preskušanju PLATO po sočasni uporabi z enim ali več zdravili, za katera je znano, da povzročajo bradikardijo (npr. 96 % zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, 33 % zaviralca kalcijevih kanalčkov diltiazem in verapamil ter 4 % digoksin) niso ugotovili klinično pomembnih neželenih učinkov.

V študiji PLATO so zdravilo Possia pogosto uporabljali z ASA, zaviralci protonske črpalke, statini, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci angiotenzinske konvertaze in zaviralci receptorjev angiotenzina, kot je bilo potrebno za dolgotrajno zdravljenje sočasnih bolezni, kratkotrajno pa tudi s heparinom, nizkomolekularnim heparinom in intravenskimi zaviralci GpIIb/IIIa (glejte poglavje 5.1). Znakov klinično pomembnega neželenega medsebojnega delovanja s temi zdravili niso opazili.

Sočasna uporaba zdravila Possia s heparinom, enoksaparinom ali dezmozpresinom ni vplivala na aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aPTT), aktivirani koagulacijski čas (ACT) ali teste faktorja Xa. Toda zaradi možnih farmakodinamičnih medsebojnih delovanj je med sočasno uporabo zdravila Possia in zdravil, ki vplivajo na hemostazo, potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Zaradi poročil o kožnih krvavitvenih motnjah med uporabo selektivnih zaviralcev prevzema serotonina, (npr. paroksetina, sertralina in citaloprama) je pri sočasni uporabi selektivnih zaviralcev serotonina in zdravila Possia potrebna previdnost, ker lahko poveča tveganje krvavitve.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Possia za preprečitev nosečnosti uporabljati ustrezno kontracepcijsko zaščito.

Nosečnost

O uporabi tikagrelorja pri nosečnicah podatkov ni ali jih je malo. Študije na živalih so pokazale reproduktivne toksične učinke (glejte poglavje 5.3). Zdravila Possia ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo.

Dojenje

Farmakodinamski in toksikološki podatki pri živalih kažejo, da se tikagrelor in njegovi aktivni presnovki izločajo v materinem mleku (glejte poglavje 5.3). Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prekinitve/prenehanje zdravljenja z zdravilom Possia, upošteva se koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

Plodnost

Tikagrelor pri živalih ni vplival na moško ali žensko plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu zdravila Possia na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Za zdravilo Possia se pričakuje, da nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost zdravila Possia so pri bolnikih z akutnimi koronarnimi sindromi (nestabilna angina pectoris, NSTEMI in STEMI) ocenili v ključni veliki študiji 3. faze PLATO ([PLATelet Inhibition and Patient Outcomes], 18.624 bolnikov). Primerjala je bolnike, zdravljene z zdravilom Possia (polnilni odmerek 180 mg in vzdrževalni odmerek 90 mg dvakrat na dan), in bolnike, zdravljene s klopidoogrelom (polnilni odmerek od 300 do 600 mg in potem vzdrževalni odmerek 75 mg enkrat na dan). Bolniki so obe zdravili dobivali v kombinaciji z acetilsalicilno kislino (ASA) in drugim standardnim zdravljenjem.

Najpogostejše zabeleženi neželeni učinki med uporabo tikagrelorja so bili dispneja, zmedenost in epistaksa in so se pojavili z večjimi incidencami kot v skupini s klopidoogrelom.

Tabeliran povzetek neželenih učinkov

Po študijah z zdravilom Possia so ugotovili naslednje neželene učinke (preglednica 1).

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti in organskem sistemu. Kategorije pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$), ni znano (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo).

Preglednica 1. Neželeni učinki po pogostnosti in organskih sistemih		
Pogosti	Občasni	Redki
Organski sistem		
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>		
		hiperurikemija ^a
<i>Psihiatrične motnje</i>		
		zmedenost
<i>Bolezni živčevja</i>		
	intrakranialna krvavitev ^b , omotica, glavobol	parestezije
<i>Očesne bolezni</i>		
	očesna krvavitev (znotraj očesna, veznična, mrežnična)	
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>		
		ušesna krvavitev, vrtoglavica
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>		
dispneja ^c , epistaksa	hemoptiza	
<i>Bolezni prebavil</i>		
gastrointestinalna krvavitev ^d	hematemeza, gastrointestinalna razjeda/krvavitev ^e , hemoroidna krvavitev, gastritis, krvavitev v ustih (vključno s krvavitvijo iz dlesni), bruhanje, diska, bolečine v trebuhu, navzea, dispepsija	retroperitonealna krvavitev, zaprtost
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		
podkožne ali kožne krvavitve ^f , podpludbe ^g	izpuščaj, srbenje	
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>		
		hemartroza [#]
<i>Bolezni sečil</i>		

Preglednica 1. Neželeni učinki po pogostnosti in organskih sistemih		
Pogosti	Občasni	Redki
	krvavitev v sečila ^h	
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>		
	nožnična krvavitev (vključno z metroragijo)	
<i>Preiskave</i>		
		zvišanje kreatina v krvi
<i>Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih</i>		
krvavitev na mestu posega ⁱ	krvavitev po posegu, krvavitev	krvavitev iz rane, travmatska krvavitev
<i>Bolezni imunskega sistema</i>		
	preobčutljivost, vključno z angioedemom	

Več sorodnih izrazov za neželene učinke je v preglednici skupaj razvrščenih v skupine in vključujejo spodaj navedene medicinske izraze:

- a hiperurikemija, zvišanje sečne kisline v krvi
- b možganska krvavitev, intrakranialna krvavitev, hemoragična možganska kap
- c dispneja, dispneja med naporom, dispneja v mirovanju, nočna dispneja
- d gastrointestinalna krvavitev, krvavitev iz danke, intestinalna krvavitev, melena, okultna kri
- e gastrointestinalna razjeda/krvavitev, želodčna razjeda/krvavitev, razjeda/krvavitev na dvanajstniku, peptična razjeda/krvavitev
- f podkožni hematoma, kožna krvavitev, subkutana krvavitev, petehije
- g kontuzija, hematoma, ekhimoze, večja nagnjenost h krvavitvam, travmatski hematoma
- h hematurija, kri v urinu, krvavitev v sečila
- i krvavitev na mestu punktiranja žile, hematoma na mestu punkcije žile, krvavitev na mestu injiciranja, krvavitev na mestu punktiranja, krvavitev na mestu kateetra
- # V kraku študije PLATO s tikagrelorjem (n = 9235) niso zabeležili neželenih učinkov s hemartrozo; pogostnost je bila izračunana z uporabo zgornje meje 95 % intervala zaupanja za točkovno oceno (na podlagi 3/X, pri čemer X predstavlja velikost celotnega vzorca, npr. 9235). Izračun je tako 3/9235, kar ustreza kategoriji pogostnosti "redki"

Opis izbranih neželenih učinkov

Krvavitve

Celotne rezultate deležev krvavitev v študiji PLATO prikazuje preglednica 2.

Preglednica 2. Kaplan-Meierjeva ocena deleža krvavitev glede na zdravlilo

	Possia (%/leto) n = 9235	Klopidogrel (%/leto) n = 9186	P
PLATO vse hude	11,6	11,2	0,4336
PLATO hude s smrtnim izidom/smrtno nevarne	5,8	5,8	0,6988
PLATO hude, nepovezane s CABG	4,5	3,8	0,0264
PLATO hude, nepovezane s postopki	3,1	2,3	0,0058
PLATO vse hude in blage	16,1	14,6	0,0084
PLATO hude in blage, nepovezane s postopki	5,9	4,3	<0,0001
Hude po opredelitvi TIMI	7,9	7,7	0,5669
Hude in blage po opredelitvi TIMI	11,4	10,9	0,3272

Opredelitve kategorij krvavitev:

Huda krvavitev s smrtnim izidom/smrtno nevarna krvavitev: Klinično opazna z znižanjem hemoglobina > 50 g/l ali transfuzijo ≥ 4 enot eritrocitov, ali s smrtnim izidom, ali intrakranialna, ali intraperikardialna s tamponado srca, ali s hipovolemičnim šokom ali hudo hipotenzijo, ki zahteva uporabo presorjev ali operacijo.

Hude druge: Klinično opazna z znižanjem hemoglobina 30-50 g/l ali transfuzijo 2-3 enot eritrocitov, ali povzroči pomembno okvaro.

Blaga krvavitev: Zahteva medicinsko posredovanje za ustavitev ali zdravljenje krvavitve.

Huda krvavitev po TIMI: Klinično opazna z znižanjem hemoglobina > 50 g/l ali intrakranialna krvavitev.

Blaga krvavitev po TIMI: Klinično opazna z znižanjem hemoglobina 30-50 g/l.

Zdravilo Possia in klopidogetrel se nista razlikovala po deležih hudih krvavitvah s smrtnim izidom/smrtno nevarnih krvavitvah po PLATO, vseh hudih krvavitvah po PLATO, hudih krvavitvah po TIMI in blagih krvavitvah po TIMI (preglednica 2). Med uporabo tikagrelorja pa se je pojavilo več hudih + blagih krvavitvah po PLATO kot med uporabo klopidogetrela. Malo bolnikov v PLATO je imelo krvavitve s smrtnim izidom: 20 (0,2 %) pri tikagrelorju in 23 (0,3 %) pri klopidogetrelu (glejte poglavje 4.4).

Starost, spol, telesna masa, rasa, geografska regija, sočasne bolezni, sočasna zdravljenja in zdravstvena anamneza, vključno s predhodno možgansko kapjo ali tranzitorno ishemično atako, niso bili napovedniki ne vseh in ne s postopki nepovezanih krvavitvah po PLATO. Tako niso identificirali nobene posebne skupine s tveganjem kakšne podskupine krvavitvah.

Krvavitve, povezane z obvodno operacijo koronarnih arterij: V študiji PLATO je imelo hude krvavitve s smrtnim izidom/smrtno nevarne krvavitve po merilih PLATO 42 % od 1584 bolnikov (12 % kohorte), ki jim je bila narejena obvodna operacija koronarnih arterij (CABG); med terapevtskima skupinama ni bilo razlik. S CABG povezana krvavitev s smrtnim izidom se je pojavila pri 6 bolnikih v vsaki terapevtski skupini (glejte poglavje 4.4).

Krvavitve, nepovezane z obvodno operacijo koronarnih arterij in nepovezane s postopki: Zdravilo Possia in klopidogetrel se nista razlikovala po hudih krvavitvah s smrtnim izidom/smrtno nevarnih krvavitvah (po opredelitvi PLATO), nepovezanih s CABG, toda vse hude po opredelitvi PLATO, hude po TIMI ter hude + blage po TIMI pa so bile s tikagrelorjem pogostejše. Tudi po izločitvi vseh s postopki povezanih krvavitvah je bilo, podobno, več krvavitvah s tikagrelorjem kot s klopidogetrelom (preglednica 2). Prekinitev zdravljenja zaradi krvavitvah, nepovezanih s postopki, so bile s tikagrelorjem pogostejše (2,9 %) kot s klopidogetrelom (1,2 %, $p < 0,001$).

Intrakranialna krvavitev: S tikagrelorjem je bilo več intrakranialnih krvavitvah, nepovezanih s postopki ($n = 27$ krvavitvah pri 26 bolnikih, 0,3 %) kot s klopidogetrelom ($n = 14$ krvavitvah, 0,2 %); od teh je bilo smrtnih 11 krvavitvah s tikagrelorjem in 1 s klopidogetrelom. Ni bilo razlik v vseh krvavitvah s smrtnim izidom.

Dispneja

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Possia, je opisana dispneja, občutek težkega dihanja. Skupaj so se neželeni dogodki z dispnejo (dispneja, dispneja v mirovanju, dispneja med naporom, paroksizmalna nočna dispneja in nočna dispneja) pojavili pri 13,8 % bolnikov, zdravljenih s tikagrelorjem, in pri 7,8 % bolnikov, zdravljenih s klopidogetrelom. V študiji PLATO so raziskovalci dispnejo ocenili za vzročno povezano z uporabo zdravila pri 2,2 % bolnikov, ki so prejeli tikagrelor, in 0,6 % tistih, ki so prejeli klopidogetrel in malo je bilo resnih (tikagrelor 0,14 %, klopidogetrel 0,02 %) (glejte poglavje 4.4). Večina opisanih simptomov z dispnejo je bila blagih do zmernih, in večina jih je bila zabeleženih kot enkratni pojav zgodaj po začetku zdravljenja.

V primerjavi s klopidogetrelom imajo lahko bolniki z astmo/KOPB, ki dobivajo tikagrelor, večje tveganje ne-resne dispneje (3,29 % s tikagrelorjem v primerjavi z 0,53 % s klopidogetrelom) in resne dispneje (0,38 % s tikagrelorjem v primerjavi z 0,00 % s klopidogetrelom). Absolutno gledano je bilo tveganje večje kot v celotni populaciji PLATO. Tikagrelor je treba previdno uporabljati pri bolnikih z astmo in/ali KOPB (glejte poglavje 4.4).

Približno 30 % epizod je minilo v 7 dneh. Študija PLATO je zajela bolnike, ki so izhodiščno imeli srčno popuščanje, kronično obstruktivno pljučno bolezen ali astmo; pri teh in pa pri starejših bolnikih je bila verjetnost dispneje večja. Zaradi dispneje je zdravljenje z raziskovanim zdravilom prekinilo 0,9 % bolnikov, zdravljenje s klopidogetrelom pa 0,1 % bolnikov. Večja incidenca dispneje z zdravilom

Possia ni povezana z novim nastankom ali poslabšanjem bolezni srca ali pljuč (glejte poglavje 4.4). Zdravilo Possia ne vpliva na teste delovanja pljuč.

Preiskave

Zvišanje kreatinina: V študiji PLATO se je koncentracija kreatinina v serumu značilno povečala za > 30 % pri 25,5 % bolnikov, ki so prejeli tikagrelor, in pri 21,3 % bolnikov, ki so prejeli klopidogetrel, ter za > 50 % pri 8,3 % bolnikov, ki so prejeli tikagrelor, in pri 6,7 % bolnikov, ki so prejeli klopidogetrel. Zvišanje kreatinina za > 50 % je bilo izrazitejše pri bolnikih, starejših od 75 let (tikagrelor 13,6 % v primerjavi s klopidogetrelom 8,8 %), pri bolnikih z izhodiščno hudo okvaro ledvic (tikagrelor 17,8 % v primerjavi s klopidogetrelom 12,5 %) in pri bolnikih, ki so sočasno dobivali antagonist receptorjev angiotenzina (tikagrelor 11,2 % v primerjavi s klopidogetrelom 7,1 %). V teh podskupinah so bili resni ledvični neželeni učinki in neželeni učinki, ki so povzročili prenehanje uporabe raziskovanega zdravila, med terapevtskima skupinama podobni. V celoti je bilo s tikagrelorjem 4,9 % neželenih učinkov in s klopidogetrelom 3,8 %, toda po oceni raziskovalcev je bil z zdravilom vzročno povezan podoben odstotek učinkov, ki so jih navedli bolniki; 54 (0,6 %) med uporabniki tikagrelorja in 43 (0,5 %) med uporabniki klopidogetrela.

Zvišanje sečne kisline: V študiji PLATO se je koncentracija sečne kisline v serumu povečala nad zgornjo normalno mejo pri 22 % bolnikov, ki so dobivali tikagrelor, in pri 13 % tistih, ki so dobivali klopidogetrel. Povprečna koncentracija sečne kisline v serumu se je s tikagrelorjem povečala za približno 15 % in s klopidogetrelom za približno 7,5 %. Po prenehanju zdravljenja se je po tikagrelorju zmanjšala za približno 7 %, po klopidogetrelu pa zmanjšanja niso opazili. Neželeni učinki hiperurikemije so bili opisani pri 0,5 % s tikagrelorjem in pri 0,2 % s klopidogetrelom. Od teh neželenih učinkov so raziskovalci kot vzročno povezane ocenili 0,05 % pri tikagrelorju in 0,02 % pri klopidogetrelu. Za určni artritis so bili neželeni učinki opisani pri 0,2 % s tikagrelorjem in 0,1 % s klopidogetrelom; raziskovalci nobenega od teh neželenih učinkov niso ocenili kot vzročno povezanega.

4.9 Preveliko odmerjanje

Bolniki tikagrelor dobro prenašajo v enkratnih odmerkih do 900 mg. V eni sami študiji naraščajočih odmerkov so bili gastrointestinalni toksični učinki tisti, ki so omejili odmere. Med drugimi klinično pomembnimi neželenimi učinki, ki se lahko pojavijo v primeru prevelikega odmerjanja, so dispneja in prekatne pavze (glejte poglavje 4.8).

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika spremljati glede teh možnih neželenih učinkov in v poštev pride EKG-nadzor.

Trenutno ni antidota, ki bi odpravil učinke zdravila Possia in zdravilo se z dializo ne odstrani (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje prevelikega odmerjanja mora upoštevati standardno lokalno medicinsko prakso. Pričakovani učinek čezmernega odmerjanja zdravila Possia je podaljšanje tveganja krvavitve, povezano z zaviranjem trombocitov. Če se pojavi krvavitev, je treba uporabiti ustrezne podpirne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci agregacije trombocitov brez heparina
Oznaka ATC: B01AC24

Mehanizem delovanja

Zdravilo Possia vsebuje tikagrelor, učinkovino iz kemične skupine ciklopentiltriazolopirimidinov (CTP). Ta učinkovina je selektiven antagonist receptorjev adenosin-difosfata (ADP). Deluje na ADP-receptor P2Y₁₂, ki lahko prepreči z ADP posredovano aktivacijo in agregacijo trombocitov. Tikagrelor je peroralno aktiven in reverzibilno interagira s trombocitnim ADP-receptorjem P2Y₁₂.

Tikagrelor ne interagira z vezavnim mestom za ADP samim, temveč z interakcijo z ADP receptorjem P2Y₁₂ prepreči prevajanje signalov.

Farmakodinamski učinki

Začetek delovanja

Pri bolnikih s stabilno boleznijo koronarnih arterij, ki prejemajo ASA, se farmakološki učinek tikagrelorja pojavi hitro. To se kaže s povprečno 41 % zavrtjem agregacije trombocitov (IPA – Inhibition of Platelet Aggregation) 0,5 ure po 180-mg polnilnem odmerku tikagrelorja in največjim učinkom IPA 89 % v 2 do 4 urah po odmerku in se ohrani od 2 do 8 ur. 90 % bolnikov je imelo končno IPA do 2. ure po odmerku > 70 %.

Konec delovanja

Če je načrtovana koronarna obvodna operacija (CABG), je tveganje krvavitev s tikagrelorjem večje kot s klopidogetrom, če se uporaba preneha v manj kot 96 urah pred posegom.

Podatki o prehodu

Prehod s klopidogetra na tikagrelor povzroči absolutno povečanje IPA za 26,4 %, prehod s tikagrelorja na klopidogetel pa absolutno zmanjšanje IPA za 24,5 %. Bolniki lahko preidejo s klopidogetra na tikagrelor brez prekinitve antiagregacijskega učinka (glejte poglavje 4.2).

Klinična učinkovitost in varnost

Študija PLATO je vključila 18.624 bolnikov, pregledanih v 24 urah po začetku simptomov nestabilne angine pectoris (AP), miokardnega infarkta brez elevacije ST (NSTEMI) ali miokardnega infarkta z elevacijo ST (STEMI) ter so bili uvodoma zdravljeni farmakološko, s perkutanim koronarnim posegom (PCI) ali obvodno operacijo koronarnih arterij (CABG) (glejte poglavje 4.1).

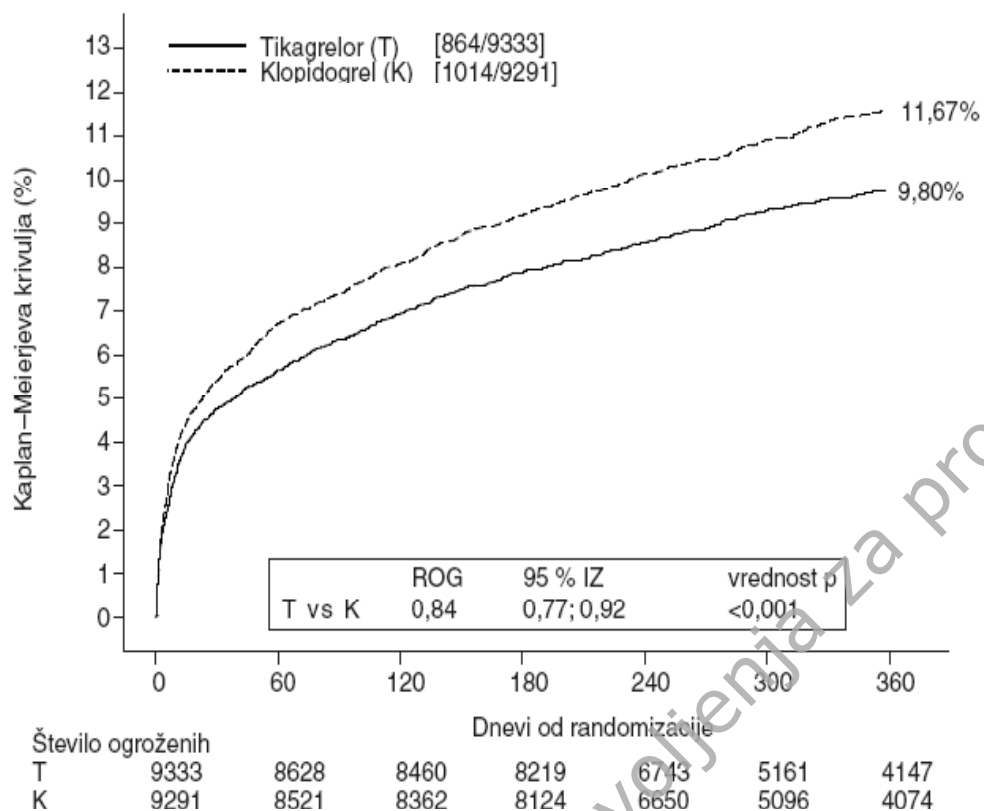
Ob vsakodnevem jemanju ASA je bil tikagrelor v odmerku 90 mg dvakrat na dan superioren od 75 mg klopidogetra na dan pri preprečevanju sestavljenega opazovanega dogodka (kardiovaskularna [KV] smrt, miokardni infarkt [MI] ali možganska kap), pri čemer sta bila glavna dejavnika razlike KV smrt in MI. Bolniki so dobili 300-mg polnilni odmerek klopidogetra (600-mg odmerek je bil možen v primeru PCI) ali 180 mg tikagrelorja.

Rezultat se je pojavil zgodaj (absolutno zmanjšanje tveganja [ARR – Absolute Risk Reduction] 0,6 % in relativno zmanjšanje tveganja [RRR – Relative Risk Reduction] 12 % po 30 dneh), s stalnim terapevtskim učinkom med celotnim 12-mesečnim obdobjem, kar pomeni ARR 1,9 % na leto in RRR 16 %. To kaže, da je bolnike ustrezno s tikagrelorjem zdraviti do 12 mesecev (glejte poglavje 4.2). Zdravljenje 54 bolnikov z akutnimi koronarnimi sindromi s tikagrelorjem namesto s klopidogetrom bo preprečilo 1 aterotrombotičen dogodek, zdravljenje 91 bolnikov bo preprečilo 1 kardiovaskularno smrt (glejte sliko 1 in preglednico 3).

Kot kaže, je ta terapevtski učinek tikagrelorja pred klopidogetrom stalen po številnih podskupinah, vključno s telesno maso, spolom, zdravstveno anamnezo ali sladkorno boleznijo, tranzitorno ishemično atako ali nehemoragično možgansko kapjo oz. revaskularizacijo, sočasnimi zdravili (vključno s heparini, zaviralci GpIIb/IIIa in zaviralci protonske črpalke; glejte poglavje 4.5), diagnozo končnega indeksnega dogodka (STEMI, NSTEMI ali nestabilna AP) ter terapevtske poti, nameravane pri randomizaciji (invazivna ali neinvazivna).

Šibko značilno terapevtsko interakcijo so ugotovili z regijo, pri čemer je razmerje ogroženosti za primarni opazovani dogodek v korist tikagrelorja v preostalih delih sveta, v korist klopidogetra pa v Severni Ameriki, ki je predstavljala približno 10 % celotne raziskovane populacije (vrednost p za interakcijo = 0,045). Eksploratorne analize so pokazale možno povezavo med odmerkom ASA, tako da je bila opažena manjša učinkovitost tikagrelorja z večanjem odmerkov ASA. Kronični dnevni odmerki ASA ob uporabi zdravila Possia morajo biti od 75 do 150 mg (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Slika 1 kaže oceno tveganja do prvega pojava kateregakoli dogodka v sestavljeni končni točki učinkovitosti.



Slika 1. Čas do prvega pojava kardiovaskularne smrti, MI in možganske kapi (PLATO)

Zdravilo Possia je zmanjšalo pojavljanje primarne sestavljene končne točke v primerjavi s klopidogetrelom tako v populaciji z nestabilno angino pektoris/NSTEMI kot s STEMI (preglednica 3).

Preglednica 3. Dogodki izida v študiji PLATO

	Possia (% bolnikov z dogodkom) n = 9333	Klopidogetrel (% bolnikov z dogodkom) n = 9291	ARR^a (%/leto)	RRR^a (%) (95 % IZ)	P
KV smrt, MI (izklj. nemi MI) ali možganska kap	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Invazivni namen	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Neinvazivni namen	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^d
KV smrt	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
MI (izključujoč nemi MI) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Možganska kap	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Umrljivost zaradi vseh vzrokov, MI (izklj. nemi MI) ali možganska kap	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
KV smrt, vsi MI, možganska kap, RPI, PI, TIA ali drugi ATD ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Umrljivost zaradi vseh vzrokov	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^d
Potrjena tromboza na opornici	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^d

^aARR = absolutno zmanjšanje tveganja RRR = relativno zmanjšanje tveganja = (1 - razmerje ogroženosti) x 100 %. Negativno RRR pomeni povečanje relativnega tveganja

^bizključujoč nemi miokardni infarkt

^cRPI = resna ponovna ishemija, PI = ponovna ishemija, TIA = tranzitorna ishemična ataka, ATD = arterijski trombotični dogodek. Vsi MI vključujejo neme MI, pri čemer je kot datum dogodka upoštevan datum ugotovitve.

^dnominalna vrednost značilnost; vsi drugi so formalno statistično značilni po vnaprej opredeljenem hierarhičnem testiranju.

Holterska podštudija

Za proučitev pojavljanja ventrikularnih pavz in drugih epizod motenj srčnega ritma so v študiji PLATO opravili holtersko monitorizacijo v podskupini skoraj 3000 bolnikov, od katerih jih je približno 2000 imelo posnetke tako v akutni fazi akutnega koronarnega sindroma kot po enem mesecu. Primarna spremenljivka zanimanja je bil pojav ventrikularnih pavz ≥ 3 sekunde. V akutni fazi je imelo ventrikularne pavze več bolnikov, ki so prejeli tikagrelor (6,0 %), kot tistih, ki so prejeli klopidogetrel (3,5 %); po 1 mesecu sta bila ta deleža 2,2 % in 1,6 % (glejte poglavje 4.4). Porast ventrikularnih pavz v akutni fazi ACS je bil izrazitejši pri bolnikih, ki so dobivali tikagrelor in so imeli anamnezo kongestivnega srčnega popuščanja (9,2 % v primerjavi s 5,4 % med bolniki brez takšne anamneze; pri bolnikih, ki so dobivali klopidogetrel, 4,0 % pri tistih z anamnezo kongestivnega srčnega popuščanja in 3,6 % pri tistih brez takšne anamneze. Te razlike po enem mesecu ni bilo: s tikagrelorjem 2,0 % med bolniki z anamnezo kongestivnega srčnega popuščanja in 2,1 % pri bolnikih brez takšne anamneze, s klopidogetrelom pa 3,8 % v primerjavi z 1,4 %. S to razliko v tej populaciji bolnikov niso bile povezane kakšne neželene klinične posledice (vključno z vstavitvijo srčnega spodbujevalnika).

Genetska podštudija PLATO

Na podlagi genotipizacije 10285 bolnikov glede CYP2C19 in ABCB1 v študiji PLATO so analizirali povezanost genotipskih skupin z izidi v študiji PLATO. Genotip CYP2C19 ali ABCB1 ni bistveno vplival na superiornost tikagrelorja v primerjavi s klopidogetrelom za zmanjšanje hudih KV dogodkov. Podobno kot v študij PLATO v celoti se vse hude krvavitve po PLATO med tikagrelorjem in klopidogetrelom niso razlikovale, ne glede na genotip CYP2C19 ali ABCB1. Hudih, s CABG nepovezanih krvavitev po PLATO je bilo s tikagrelorjem več kot s klopidogetrelom pri bolnikih, ki so imeli izgubo enega ali več funkcijskih alelov CYP2C19, a je bilo podobno kot s klopidogetrelom pri bolnikih brez izgube funkcijskega alela.

Kombinirano učinkovitost in varnost skupaj

Kombinirana sestavljena točka učinkovitosti in varnosti (KV smrt, MI, možganska kap ali "vse hude" krvavitve po opredelitvi PLATO) kaže, da koristi glede učinkovitosti zdravila Possia v primerjavi s klopidogetrelom ne odpravijo hudi krvavitveni dogodki (ARR 1,4 %, RRR 8 %, razmerje ogroženosti 0,92, $p = 0,0257$) v 12 mesecih po akutnem koronarnem sindromu.

Pediatrska populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom Possia za vse skupine pediatrske populacije pri odobreni indikaciji (glejte poglavja 4.2 in 5.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Tikagrelor ima linearno farmakokinetiko in izpostavljenost tikagrelorju in njegovemu aktivnemu presnovku (AR-C124910XX) sta približno sorazmerni odmerku do 1260 mg.

Absorpcija

Absorpcija tikagrelorja je hitra in mediani t_{max} je približno 1,5 ure. Glavni presnovek v obtoku, AR-C124910XX, (ki je tudi aktiven) nastane iz tikagrelorja hitro; mediani t_{max} je približno 2,5 ure. Po peroralni uporabi 90 mg tikagrelorja na tešče je C_{max} 529 ng/ml in AUC 3451 ng.h/ml. Razmerje presnovek matična snov je za C_{max} 0,28 in za AUC 0,42.

Ocenjena povprečna absolutna biološka uporabnost tikagrelorja je bila 36 %. Zaužitje zelo mastnega obroka je povzročilo 21 % povečanje tikagrelorjeve AUC in 22 % zmanjšanje C_{max} aktivnega presnovka, ni pa vplivalo na C_{max} tikagrelorja ali AUC aktivnega presnovka. Te majhne spremembe veljajo za minimalno klinično pomembne, zato je tikagrelor mogoče jemati s hrano ali brez nje. Tikagrelor in aktivni presnovek sta oba substrata P-gp.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve tikagrelorja v stanju dinamičnega ravnovesja je 87,5 l. Tikagrelor in njegov aktivni presnovek sta v veliki meri vezana na človeške beljakovine v plazmi (> 99,0 %).

Presnova

CYP3A4 je glavni encim, odgovoren za presnovo tikagrelorja in nastanek aktivnega presnovka; njuna medsebojna delovanja z drugimi substrati CYP3A segajo od aktivacije do zavrtja.

Glavni presnovek tikagrelorja je AR-C124910XX, ki je tudi aktiven, kot je bilo ugotovljeno z vezavo na trombocitni ADP-receptor P2Y₁₂ *in vitro*. Sistemska izpostavljenost aktivnemu presnovku je približno 30 do 40 % tiste, ki je dosežena s tikagrelorjem.

Odstranjevanje

Primarna pot odstranjevanja tikagrelorja je presnova v jetrih. Po uporabi radioaktivno označenega tikagrelorja je povprečni delež izločene radioaktivnosti 84 % (57,8 % v blatu, 26,5 % v urinu). Pojavljanje tikagrelorja in aktivnega presnovka v urinu je bilo za oba manj kot 1 % odmerka. Primarna pot odstranjevanja aktivnega presnovka je najverjetneje z biliarno sekrecijo. Povprečni $t_{1/2}$ je bil približno 7 ur za tikagrelor in 8,5 ure za aktivni presnovek.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri starejših osebah (≥ 75 let) z ACS so v primerjavi z mlajšimi s populacijsko farmakokinetično analizo ugotovili večjo izpostavljenost tikagrelorju (približno 25 % za $C_{\max}$ in AUC) in njegovemu aktivnemu presnovku. Te razlike ne veljajo za klinično pomembne (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Tikagrelor v pediatrični populaciji ni ovrednoten (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Spol

Pri ženskah so v primerjavi z moškimi ugotovili večjo izpostavljenost tikagrelorju in njegovemu aktivnemu presnovku. Te razlike ne veljajo za klinično pomembne.

Okvara ledvic

Izpostavljenost tikagrelorju in njegovemu aktivnemu presnovku je bila pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) približno 20 % manjša kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter je bila $C_{\max}$ 12 % večja in AUC 23 % večja kot pri usklajenih zdravih preiskovancih (glejte poglavje 4.2). Tikagrelor ni raziskan pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter in njegova uporaba pri teh bolnikih je kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Etnična pripadnost

Bolniki azijskega porekla imajo 39 % večjo povprečno biološko uporabnost kot bolniki-belci. Bolniki, ki so se opredelili za črnce, so imeli 18 % manjšo biološko uporabnost tikagrelorja kot bolniki-belci. V kliničnih farmakoloških študijah je bila izpostavljenost ($C_{\max}$ in AUC) tikagrelorju pri japonskih preiskovancih približno 40 % večja (20 % večja po korekciji za telesno maso) kot pri belcih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki za tikagrelor in njegov glavni presnovek na podlagi običajnih študij varnostne farmakologije, toksičnosti enkratnih in ponavljajočih se odmerkov in genotoksičnega potenciala niso pokazali nesprejemljivega tveganja neželenih učinkov za človeka.

Pri več živalskih vrstah so ob klinično pomembnih ravneh izpostavljenosti opazili draženje prebavil (glejte poglavje 4.8).

Pri podganjih samicah je tikagrelor v velikih odmerkih spremljala večja incidenca tumorjev maternice (adenokarcinomov) in večja incidenca adenomov jeter. Mehanizem nastanka tumorjev maternice je verjetno hormonsko neravnovesje, ki lahko pri podganah povzroči tumorje. Mehanizem nastanka jetrnih adenomov je verjetno posledica za glodalce specifične encimske indukcije v jetrih. Zato ni verjetno, da bi bili izsledki o kancerogenosti pomembni za človeka.

Pri podganah so pri odmerkih, toksičnih za samice, opazili manjše razvojne nepravilnosti (varnostna meja 5,1). Pri kuncih so opazili rahel zaostanek jetrne zrelosti in razvoja okostja pri plodovih samic, ki so dobivale velike odmerke brez toksičnih učinkov na samice (varnostna meja 4,5).

Študije na podganah in kuncih so pokazale reproduktivne toksične učinke z rahlo zmanjšanim porastom telesne mase samic, manjšo viabilnostjo novoscotenih mladičev, manjšo telesno maso ob skotitvi ter upočasnjeno rast. Tikagrelor je pri podganjih samicah povzročil neredne cikle (večinoma podaljšane), ni pa vplival na celotno plodnost podganjih samcev ali samic. Farmakokinetične študije z radioaktivno označenim tikagrelorjem so pokazale, da se matična spojina in njeni presnovki izločajo v mleku podgan (glejte poglavje 4.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro

manitol (E421)
kalcijev hidrofosfat
magnezijev stearat (E470b)
natrijev karboksimetilškrob
hidroksipropil-celuloza (E463)

Obloga

smukec
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
polietilen-glikol 400
hipromeloza (E464)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

- Prosojen pretisni omot (s simboloma sonce/mesec) iz PVC-PVDC/Al z 10 tabletami; škatle s 60 tabletami (6 pretisnih omotov) in s 180 tabletami (18 pretisnih omotov).
- Prosojen koledarski pretisni omot (s simboloma sonce/mesec) iz PVC-PVDC/Al s 14 tabletami; škatle s 14 tabletami (1 pretisni omot), 56 tabletami (4 pretisni omoti) in 168 tabletami (12 pretisnih omotov).
- Prosojen perforiran pretisni omot za enkratni odmerek iz PVC-PVDC/Al z 10 tabletami; škatle s 100x1 tableto (10 pretisnih omotov).

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Švedska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 03 december 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK II

- A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalcev, odgovornih za sproščanje serij

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Švedska

ali

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sistem farmakovigilance

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da je sistem farmakovigilance, ki je predložen v modulu 1.8.1 vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, vzpostavljen in deluje, preden da zdravilo v promet in ves čas trženja zdravila.

Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel študije in dodatne farmakovigilancijske aktivnosti, podrobno opisane v načrtu farmakovigilance, sprejetem v RMP, predloženem v modulu 1.8.2 vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP v soglasju z Odborom za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP).

V skladu s smernico CHMP o sistemih za obvladovanje tveganj za zdravila za uporabo v humani medicini mora biti posodobljen RMP predložen hkrati z naslednjim rednim posodobljenim poročilom o varnosti zdravila (PSUR).

Poleg tega je treba posodobljen RMP predložiti:

- po prejemu novih informacij, ki lahko vplivajo na trenutne specifikacije varnosti zdravila, načrt farmakovigilance ali na dejavnosti za zmanjšanje tveganja,
- v 60 dneh po doseženem pomembnem mejniku (farmakovigilancijskem ali povezanem z zmanjševanjem tveganja),
- na zahtevo Evropske agencije za zdravila.

• POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

Navedba smiselno ni potrebna.

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA Z 90-mg FILMSKO OBLOŽENIMI TABLETAMI**

1. IME ZDRAVILA

Possia 90 mg filmsko obložene tablete
tikagrelor

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 90 mg tikagrelorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
100 x 1 filmsko obložena tableta
168 filmsko obloženih tablet
180 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/656/001 60 filmsko obloženih tablet
EU/1/10/656/002 180 filmsko obloženih tablet
EU/1/10/656/003 14 filmsko obloženih tablet
EU/1/10/656/004 56 filmsko obloženih tablet
EU/1/10/656/005 168 filmsko obloženih tablet
EU/1/10/656/006 100x1 filmsko obložena tableta

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

possia 90 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PERFORIRANI PRETISNI OMOTI ZA ENKRATNI ODMEREK (100 x 1 TABLETA)

1. IME ZDRAVILA

Possia 90 mg tablete
tikagrelor

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT (10 TABLET)

1. IME ZDRAVILA

Possia 90 mg tablete
tikagrelor

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Lot

5. DRUGI PODATKI

simbol sonce/mesec

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU
KOLEDARSKI PRETISNI OMOT (14 TABLET)**

1. IME ZDRAVILA

Possia 90 mg tablete
tikagrelor

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Lot

5. DRUGI PODATKI

Pon Tor Sre Čet Pet Sob Ned
simbol sonce/mesec

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Possia 90 mg filmsko obložene tablete tikagrelor

Pred uporabo natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Possia in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Possia
3. Kako jemati zdravilo Possia
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Possia
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Possia in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Possia

Zdravilo Possia vsebuje zdravilno učinkovino, imenovano tikagrelor. To zdravilo spada v skupino zdravil, imenovanih antiagregacijska zdravila.

Kako deluje zdravilo Possia

Zdravilo Possia vpliva na celice, ki jih imenujemo trombociti (ali krvne ploščice). Te zelo majhne krvne celice pomagajo ustaviti krvavitev tako, da se sprimejo in zamašijo drobne odprtine v prerezanih ali poškodovanih žilah.

Vendar lahko trombociti tudi povzročijo nastanek krvnih strdkov v bolnih žilah v srcu ali možganih.

To je lahko zelo nevarno, ker:

- lahko strdek povsem prekine pretok krvi - posledica je lahko srčni infarkt (miokardni infarkt) ali možganska kap, ali
- strdek delno zamaši srčno žilo - to zmanjša pretok krvi v srčno mišico in lahko povzroči bolečine v prsih, ki pridejo in minejo (to imenujemo "nestabilna angina pectoris").

Zdravilo Possia pomaga preprečiti sprijemanje trombocitov. Tako se zmanjša verjetnost nastanka krvnega strdka, ki lahko zmanjša pretok krvi.

Za kaj uporabljamo zdravilo Possia

Zdravilo Possia je namenjeno za uporabo samo pri odraslih. Zdravilo Possia ste dobili, ker ste imeli:

- srčni infarkt ali
- nestabilno angino pectoris (tj. bolečino v prsih, ki ni dobro obvladana).

Zdravilo Possia zmanjša možnost ponovnega srčnega infarkta, možganske kapi ali smrti zaradi bolezni, povezane s srcem ali ožiljem.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Possia

Ne jemljite zdravila Possia

- če ste alergični (preobčutljivi) na tikagrelor ali katerikoli sestavino zdravila Possia (naštete so v poglavju 6).
- če imate ali ste nedavno imeli notranjo krvavitev, npr. krvavitev v želodec ali črevo iz razjede.
- če imate zmerno do hudo bolezen jeter.
- jemljete katero od naslednjih zdravil: ketokonazol (uporablja se za zdravljenje glivičnih okužb), klaritromicin (uporablja se za zdravljenje bakterijskih okužb), nefazodon (antidepresiv), ritonavir in atazanavir (uporabljata se za zdravljenje okužbe s HIV in aidsa).
- če ste kdaj imeli možgansko kap zaradi krvavitve v možganih.

Ne vzemite zdravila Possia, če kaj od naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete zdravilo Possia.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden vzamete zdravilo Possia, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali zobozdravnikom:

- če imate večje tveganje krvavitve zaradi:
 - nedavne resne poškodbe
 - nedavne operacije (vključno z zobozdravstvenimi posegi)
 - če imate kakšno motnjo strjevanja krvi
 - nedavne krvavitve v želodcu ali črevesu (npr. iz razjede na želodcu ali "polipov" v debelem črevesu)
- če imate predvideno operacijo (to velja tudi za zobozdravstvene posege) kadarkoli med jemanjem zdravila Possia. Obstaja namreč večje tveganje krvavitve. Zdravnik vam bo morda naročil, da 7 dni pred operacijo nehate jemati zdravilo Possia.
- če imate nenormalno po asen sr ni utrip (po navadi manj kot 60 utripov na minuto) in še nimate nameš ene naprave, ki spodbuja srce (spodbujevalnika).
- če imate astmo, druge težave s pljuči ali težave z dihanjem.
- če ste imeli preiskavo krvi, ki je pokazala več kot običajno količino sečne kisline.

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če niste prepričani), se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali zobozdravnikom, preden vzamete zdravilo Possia.

Otroci

Zdravilo Possia ni priporočljivo za otroke in mladostnike, mlajše od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Possia

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To velja tudi za zdravila, ki ste jih dobili brez recepta, za prehranske dodatke in za zeliščna zdravila. Zdravilo Possia namreč lahko vpliva na delovanje nekaterih zdravil in nekatera zdravila lahko vplivajo na zdravilo Possia.

Svojemu zdravniku ali farmacevtu morate povedati, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- več kot 40 mg simvastatina ali lovastatina na dan (zdravili za zdravljenje visokega holesterola)
- rifampicin (antibiotik), fenitoin, karbamazepin in fenobarbital (uporabljajo se za obvladovanje napadov krčev), deksametazon (uporablja se za zdravljenje vnetnih in avtoimunskih bolezni), digoksin (uporablja se za zdravljenje srčnega popuščanja), ciklosporin (uporablja se za zmanjševanje telesne obrambe), kinidin in diltiazem (uporabljata se za zdravljenje motenj srčnega ritma), zaviralce adrenergičnih receptorjev beta in verapamil (uporabljajo se za zdravljenje visokega krvnega tlaka).

Še zlasti morate svojemu zdravniku ali farmacevtu povedati, če uporabljate katero od naslednjih zdravil, ki povečajo tveganje krvavitve:

- "peroralne antikoagulanse" (pogosto jih imenujejo "zdravila za redčenje krvi"), med katere spada varfarin.
- nesteroidna protivnetna zdravila (s kratico: NSAID), ki se pogosto uporabljajo proti bolečinam, npr. ibuprofen ali naproksen.
- selektivne zaviralce prevzema serotonina (s kratico: SSRI), ki se uporabljajo kot antidepresivi, npr. paroksetin, sertralin in citalopram.

- druga zdravila, npr. ketokonazol (uporablja se za zdravljenje glivičnih okužb), klaritromicin (uporablja se za zdravljenje bakterijskih okužb), nefazodon (antidepresiv), ritonavir in atazanavir (uporabljata se za zdravljenje okužbe s HIV in aidsa), cisaprid (uporablja se za zdravljenje zgage), alkaloidi ergot (uporabljajo se za zdravljenje migrene in glavobolov).

Zdravniku tudi povejte, da imate lahko zaradi jemanja zdravila Possia večje tveganje krvavitev, če vam zdravnik da fibrinolitike (pogosto jih imenujejo tudi "zdravila za raztapljanje strdkov"), kakršna sta streptokinaza ali alteplaza.

Jemanje zdravila Possia skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Possia lahko vzamete s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

Zdravila Possia ni priporočljivo uporabljati, če ste noseči ali bi lahko zanosili. Ženske morajo med jemanjem tega zdravila uporabljati ustrezno kontracepcijsko zaščito za preprečitev nosečnosti.

Preden vzamete zdravilo Possia, se morate posvetovati z zdravnikom če dojite. Zdravnik se bo z vami pogovoril o koristih in tveganjih jemanja zdravila Possia med tem časom.

Če ste noseči ali dojite, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo Possia vplivalo na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

3. Kako jemati zdravilo Possia

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

Koliko zdravila morate vzeti

- Začetni odmerek sta dve tableti hkrati (polnilni odmerek 180 mg). Ta odmerek boste po navadi dobili v bolnišnici.
- Po tem začetnem odmerku je običajen odmerek ena tableta 90 mg dvakrat na dan do 12 mesecev, razen če vam zdravnik naroči drugače. Zdravilo Possia vzemite vsak dan ob približno istem času (npr. eno tableto zjutraj in eno zvečer).

Zdravnik vam bo po navadi predpisal tudi jemanje acetilsalicilne kisline. To je učinkovina, ki jo vsebujejo številna zdravila za preprečevanje krvnih strdkov. Zdravnik vam bo povedal, koliko zdravila morate jemati (po navadi med 75 in 150 mg na dan).

Kako jemati zdravilo Possia

- Tableto lahko vzamete s hrano ali brez nje.
- Kdaj ste vzeli zadnjo tableto zdravila Possia, lahko preverite tako, da pogledate na pretisni omot. Na omotu sta sonce (za jutro) in mesec (za večer). Tako boste videli, ali ste odmerek že vzeli.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Possia, kot bi smeli

Če vzamete več zdravila Possia, kot bi smeli, se morate takoj posvetovati z zdravnikom ali iti v bolnišnico. S seboj vzemite ovojnino zdravila. Obstaja lahko večje tveganje krvavitev.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Possia

- Če ste pozabili vzeti odmerek, zgolj vzemite naslednji odmerek kot po navadi.
- Ne vzemite dvojnega odmerka (dveh odmerkov hkrati), če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Possia

Ne prenehajte jemati zdravila, ne da bi se posvetovali s svojim zdravnikom. Zdravilo Possia jemljite redno in toliko časa, kot vam ga zdravnik predpisuje. Če prenehate jemati zdravilo Possia, se vam lahko poveča možnost ponovnega srčnega infarkta, možganske kapi ali smrti zaradi bolezni, povezane s srcem ali ožiljem.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Med uporabo tega zdravila se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

Pogostnost možnih spodaj navedenih neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru: pogosti (pojavijo se pri 1 do 10 od 100 bolnikov); občasni (pojavijo se pri 1 do 10 od 1.000 bolnikov); redki (pojavijo se pri 1 do 10 od 10.000 bolnikov).

Če opazite kaj od naslednjega, nemudoma pojdite do zdravnika. Morda boste potrebovali nujno zdravniško pomoč:

- **Znake možganske kapi, na primer:**

- nenadno omrtvelost ali šibkost roke, noge ali obraza, še zlasti, če se pojavi le na eni strani telesa,
- nenadno zmedenost, težave z govorjenjem ali razumevanjem tistega, kar vam povedo drugi,
- nenadne težave s hojo ali izgubo ravnotežja ali koordinacije gibov,
- nenadno omotico ali nenaden hud glavobol brez znane vzroka.

To so znaki takšne možganske kapi, ki nastane zaradi krvavitve v možgane. Ta je občasen neželeni učinek.

- **Krvavitev** – nekatere krvavitve so pogoste. Hude krvavitve pa so sicer le občasne, a so lahko smrtno nevarne. Povečajo se lahko številne različne vrste krvavitev, na primer:

- krvavitev iz nosu (pogosto)
- kri v urinu (občasno)
- črno blato ali kri v blatu (pogosto)
- kri v očesu (občasno)
- izkašljevanje ali izpljuvanje krvi (občasno)
- krvavitev iz nožnice, ki je močnejša ali se pojavi ob drugem času kot normalna menstruacijska krvavitev (občasno)
- krvavitev po operaciji ali krvavitev iz ureznin ali ran, ki je močnejša kot po navadi (pogosto)
- krvavitev iz želodčne sluznice (razjede) (občasno)
- krvavitev iz dlesni (občasno)
- kri v ušesu (redko)
- notranja krvavitev (redko)
- krvavitev v sklepe, ki povzroči bolečo oteklino (redko).

Posvetujte se z zdravnikom, če opazite kaj od naslednjega:

- **Kratko sapo** – to je pogosto. Lahko je posledica bolezni srca ali kakšnega drugega vzroka, lahko pa je tudi neželen učinek zdravila Possia. Če se vam občutek kratke sape slabša ali traja dolgo časa, povejte zdravniku. Zdravnik bo presodil, ali so potrebni zdravljenje ali nadaljnje preiskave.

Drugi možni neželeni učinki

Pogosti (pojavijo se pri 1 do 10 od 100 bolnikov)

- podplutbe

Občasni (pojavijo se pri 1 do 10 od 1000 bolnikov)

- alergijska reakcija – izpuščaj, srbenje ali otekel obraz ali otekle ustnice/jezik so lahko znak alergijske reakcije (glejte poglavje 2: Kaj morate vedeti preden boste vzeli zdravilo Possia).
- glavobol
- omotica ali vrtoglavica
- bolečine v trebuhu
- driska ali težave z želodcem
- slabost v želodcu ali bruhanje
- izpuščaj
- srbenje
- vnetje želodca (gastritis)

Redki (pojavi se pri 1 do 10 od 10.000 bolnikov)

- zaprtost
- občutek mravljinčenja
- zmedenost

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom, vendar ne nehajte jemati zdravila Possia, dokler niste govorili z njim. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

5. Shranjevanje zdravila Possia

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Possia

- Zdravilna učinkovina je tikagrelor. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 90 mg tikagrelorja.
- Pomožne snovi so:
Jedro tablete: manitol (E421), kalcijev hidrogenfosfat, natrijev karboksimetilškrob, hidroksipropil-celuloza (E463), magnezijev stearat (E470b).

Filmska obloga tablete: hipromeloza (E464), titanov dioksid (E171), smukec, polietilenglikol 400 in rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Possia in vsebina pakiranja

Filmsko obložena tableta (tableta): Tablete so okrogle, na obeh straneh izbočene, rumene filmsko obložene tablete z oznako "90" nad "T" na eni strani.

Zdravilo Possia je na voljo v:

- standardni pretisni omoti (s simboloma sonce/mesec) v škatlah s 60 in 180 tabletami.
- koledarski pretisni omoti (s simboloma sonce/mesec) v škatlah po 14, 56 in 168 tablet.
- perforirani pretisni omoti v škatli s 100 x 1 tableto.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet:

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Švedska

Izdelovalec:

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85
Södertälje
Švedska

Izdelovalec:

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

NV AstraZeneca SA
Tel: +32 2 370 48 11

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

AstraZeneca kft
Tel.: + 36 23 517 300

Česká republika

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: + 356 2277 8000

Danmark

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

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: + 49 41 03 7080

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: + 47 21 00 64 00

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549_600

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: + 30 2 106871500

Polska

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

España

Laboratorios Almirall, S.A.
Tel: + 00 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

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: + 371 67377 100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: + 44 1582 836 836

Lietuva

UAB AstraZeneca
Tel: +370 5 2660550

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>