

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Possia 90 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 90 mg тикагрелор (ticagrelor).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

Кръгли, двойноизпъкнали, жълти таблетки, маркирани с „90” над „T” от едната страна и без маркировка от другата.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Possia, приложен едновременно с ацетилсалицилова киселина (ASA), е показан за предпазване от атеротромботични инциденти при възрастни пациенти с остър коронарен синдром (нестабилна стенокардия, инфаркт на миокарда без ST-елевация [NSTEMI] или инфаркт на миокарда със ST-елевация [STEMI]); включително и медикаментозно лекувани пациенти, както и лекувани чрез перкутанна коронарна интервенция (PCI) или аорто-коронарен байпас (CABG).

За допълнителна информация, моля вижте точка 5.1.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Лечението с Possia трябва да започва с еднократна натоварваща доза от 180 mg (две таблетки от 90 mg), след което се продължава с доза 90 mg два пъти дневно.

Пациентите, приемащи Possia, трябва също така да приемат ASA ежедневно, освен ако няма специални противопоказания. След първоначална доза ASA, Possia трябва да се прилага с поддържаща доза ASA 75-150 mg (вж. точка 5.1).

Препоръчва се лечението да продължи до 12 месеца, освен ако няма клинични показания за прекъсване на приема на Possia (вж. точка 5.1). Опитът с приложение повече от 12 месеца е ограничен.

При пациенти с остър коронарен синдром (ОКС), ранното спиране на антиагрегантната терапия, включително и с Possia, може да доведе до повишаване на риска от сърдечно-съдова смърт или инфаркт на миокарда, вследствие на подлежащото заболяване на пациента. Ето защо трябва да се избягва преждевременно спиране на терапията.

Също така трябва да се избягва пропускането на таблетка. Пациент, който е пропуснал да приеме дозата си Possia, трябва да приеме само една таблетка от 90 mg (следващата си доза) в часа, в който обичайно я приема.

Пациентите, лекувани с клопидогрел, могат директно да преминат на Possia, ако е необходимо (вж. точка 5.1). Преминаването от празугрел на Possia не е изследвано.

## Специални популации

### *Пациенти в старческа възраст*

При пациенти в старческа възраст не се налага корекция на дозата (вж. точка 5.2).

### *Пациенти с бъбречно увреждане*

При пациенти с бъбречно увреждане не е необходима корекция на дозата (вж. точка 5.2). Не е налична информация, касаеща лечението на пациенти на диализа и поради тази причина не се препоръчва лечение с Possia.

### *Пациенти с чернодробно увреждане*

При пациенти с леко чернодробно увреждане не е необходима корекция на дозата. Possia не е проучван при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане. Поради това, употребата му от пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане е противопоказана (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

### *Педиатрични пациенти*

Безопасността и ефикасността на Possia при деца на възраст под 18 години за одобрените при възрастни показания не е установена. Няма налични данни (вж. точки 5.1 и 5.2).

## Начин на приложение

За перорално приложение. Possia може да се приема със или без храна.

## **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 (вж. точка 4.8).
- Активно патологично кървене.
- Анамнеза за интракраниална хеморагия (вж. точка 4.8).
- Умерено до тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2).
- Съвместното приложение на тикагрелор с мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоконазол, кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир) е противопоказано, тъй като може да доведе до значително повишение на експозицията на тикагрелор (вж. точки 4.4 и 4.5).

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### Риск от кървене

В основното фаза 3 проучване (PLATO [Инхибиране на тромбоцитната агрегация и резултати при пациентите (PLATelet Inhibition and Patient Outcomes)], 18 624 пациенти) основните изключващи фактори включват повишен риск от кървене, клинично значима тромбоцитопения или анемия, предходно интракраниално кървене, гастроинтестинално кървене в последните 6 месеца или голяма хирургична операция в последните 30 дни. Пациентите с остър коронарен синдром, лекувани с Possia и ASA, са показали повишен риск от несвързано с CABG значително кървене и по-общо от кръвоизливи, които изискват медицинско внимание, напр. значителни + незначителни хеморагични инциденти в проучването PLATO, но не и фатални или животозастрашаващи хеморагични инциденти (вж. точка 4.8).

Следователно приложението на Possia при пациенти с известен повишен риск от кървене трябва да се прецени спрямо ползата по отношение на предпазването от атеротромботични инциденти. Ако е клинично показан, Possia трябва да се прилага с повишено внимание при следните групи пациенти:

- Пациентите със склонност към кървене (напр. поради скорошна травма, операция, нарушения в кръвосъсирването, активен или скорошен стомашно-чревен кръвоизлив). Приложението на Possia е противопоказано при пациенти с активно патологично

кървене, при такива с анамнеза за интракраниална хеморагия и при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

- Пациенти, приемащи едновременно лекарствени продукти, които могат да повишат риска от кървене (напр. нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), перорални антикоагуланти и/или фибринолитици) в рамките на 24 часа от приема на Possia.

Няма данни за Possia, касаещи хемостатичния ефект на трансфузията на тромбоцитна маса; циркулиращият Possia може да инхибира агрегацията на влетите тромбоцити. Понеже едновременното приложение на Possia с дезмопресин не скъсява времето на кървене, вероятно дезмопресин няма да бъде ефикасен за овладяване на кръвоизлив (вж. точка 4.5).

Антифибринолитичното лечение (аминокапронова или транексамова киселина) и/или приложението на рекомбинантен фактор VIIa могат да ускорят кръвосъсирването. Приемът на Possia може да се възобнови след като причината за кървенето е открита и то е овладяно.

### Операции

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да информират лекарите и стоматолозите си, че приемат Possia, преди да им бъде назначена някаква хирургична интервенция и преди да започнат да приемат нов лекарствен продукт.

При пациентите от проучването PLATO с направен коронарно-артериален байпас (CABG), при Possia се наблюдава повече кървене отколкото при клопидогрел, когато е спрял 1 ден преди операция, но сходна честота на значително кървене, в сравнение с клопидогрел, след спиране на лечението 2 или повече дни преди операция (вж. точка 4.8). Ако пациентът подлежи на планова операция и антиагрегантният ефект е нежелан, Possia трябва да се спре 7 дни преди хирургичната интервенция (вж. точка 5.1).

### Рискови за развитие на брадикардия пациенти

Поради установяването в по-ранно клинично проучване на предимно асимптомни камерни паузи, пациентите с повишен риск от развитие на брадикардия (напр. пациенти със синдром на болния синусов възел без пейсмейкър, AV-блок II или III степен, или такива със свързани с брадикардия синкопи) са изключени от основното проучване PLATO за оценка на безопасността и ефикасността на Possia. Ето защо, поради ограничения клиничен опит, Possia трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти (вж. точка 5.1).

Освен това трябва да се внимава, когато Possia се прилага едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че индуцират брадикардия. В проучването PLATO, обаче, не се наблюдават доказателства за клинично значими нежелани реакции след едновременно приложение с един или повече лекарствени продукта, за които е известно, че индуцират брадикардия (напр. 96% бета-блокери, 33% блокери на калциевите канали дилтиазем и верапамил, и 4% дигоксин) (вж. точка 4.5).

По време на холтеровото подпроучване в PLATO, повече пациенти са имали вентрикуларни паузи  $\geq 3$  секунди с тикагрелор, отколкото с клопидогрел, по време на острата фаза на техния ОКС. Увеличението на установените с холтер вентрикуларни паузи с тикагрелор е било високо при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност (ХСН), отколкото в цялостната изследвана популация по време на острата фаза на ОКС, но не и на първия месец на лечението с тикагрелор или в сравнение с клопидогрел. В тази популация пациенти не е имало никакви странични клинични последици, свързани с този дисбаланс (включително синкоп или поставяне на пейсмейкър) (вж. точка 5.1).

### Диспнея

Диспнея се съобщава от 13,8% от пациентите, лекувани с Possia и от 7,8% от пациентите, лекувани с клопидогрел. При 2,2% от пациентите изследователите считат, че диспнеята е причинно свързана с лечението с Possia. Обикновено е лека до умерена по интензитет и често отзвучава без необходимост от прекъсване на лечението. При пациентите с астма/ХОББ може да има повишен абсолютен риск от възникване на диспнея с Possia (вж. точка 4.8). Тикагрелор

трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за астма и/или ХОББ. Механизмът все още не е изяснен. Ако пациентът съобщи за нововъзникнала, продължителна или влошена диспнея, това трябва да се изследва цялостно и ако не се толерира, лечението с Possia трябва да се спре.

#### Повишаване на креатинина

Нивата на креатинина могат да се повишат по време на лечението с Possia (вж. точка 4.8). Механизмът все още не е изяснен. Реналната функция трябва да се проверява след един месец и впоследствие съгласно стандартната медицинска практика, като се обръща особено внимание на пациенти  $\geq 75$  години, пациенти с умерена/тежка бъбречна недостатъчност и такива, които получават съпътстваща терапия с АТ<sub>2</sub>-рецепторни блокери.

#### Увеличаване на пикочната киселина

В проучването PLATO пациентите на тикагрелор са имали по-висок риск от хиперурикемия отколкото тези пациенти, които са получавали клопидогрел (вж. точка 4.8). Трябва да се внимава, когато тикагрелор се прилага на пациенти с анамнеза за хиперурикемия или подагрозен артрит. Като предпазна мярка не се насърчава употребата на тикагрелор при пациенти с уремична нефропатия.

#### Други

На база на наблюдаваната в PLATO връзка между поддържащата доза ASA и относителната ефикасност на тикагрелор в сравнение с клопидогрел, не се препоръчва едновременното приложение на Possia и висока поддържаща доза ASA ( $>300$  mg) (вж. точка 5.1).

Едновременното приложение на Possia с мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоконазол, кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир) е противопоказан (вж. точка 4.3 и 4.5). Едновременното приложение може да доведе до значително повишаване на експозицията на Possia (вж. точка 4.5).

Едновременното приложение на тикагрелор с мощни индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин, дексаметазон, фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал) не се насърчава, тъй като може да доведе до намаляване на експозицията и ефикасността на тикагрелор (вж. точка 4.5).

Едновременното приложение на Possia и субстрати на CYP3A4 с тесен терапевтичен индекс (напр. цизаприд и ерго-алкалоиди) не се препоръчва, тъй като тикагрелор може да повиши експозицията на тези лекарствени продукти (вж. точка 4.5). Не се препоръчва едновременното приложение на Possia с дози по-високи от 40 mg симвастатин или ловастатин (вж. точка 4.5).

Препоръчва се строг клиничен и лабораторен мониторинг, когато дигоксин се дава едновременно с Possia (вж. точка 4.5).

Няма налични данни за едновременната употреба на Possia с мощни инхибитори на P-гликопротеина (P-gp) (напр. верапамил, хинидин, циклоспорин), които могат да повишат експозицията на тикагрелор. Ако комбинацията не може да бъде избегната, тяхното едновременно приложение трябва да се осъществява с повишено внимание (вж. точка 4.5).

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Тикагрелор е преди всичко субстрат на CYP3A4 и слаб инхибитор на CYP3A4. Тикагрелор е също субстрат на P-gp и слаб инхибитор на P-gp и може да повиши експозицията на субстрати на P-gp.

#### Ефекти на други лекарствени продукти върху Possia

*Лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP3A4  
Инхибитори на CYP3A4*

- Мощни инхибитори на CYP3A4 – едновременното приложение на кетоконазол с тикагрелор води до повишаване на  $C_{max}$  и AUC на тикагрелор съответно 2,4 пъти и 7,3 пъти.  $C_{max}$  и AUC на активния метаболит се понижават съответно с 89% и 56%. Очаква се и други мощни инхибитори на CYP3A4 (кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир) да имат сходни ефекти и тяхното едновременно приложение с Possia е противопоказно (вж. точка 4.3 и 4.4).
- Умерени инхибитори на CYP3A4 – едновременното приложение на дилтиазем с тикагрелор повишава  $C_{max}$  на тикагрелор с 69%, а AUC – до 2,7 пъти и понижава  $C_{max}$  на активния метаболит с 38%, докато AUC остава непроменена. Тикагрелор не оказва влияние върху плазмената концентрация на дилтиазем. Очаква се другите умерени инхибитори на CYP3A4 (напр. ампренавир, апрепитант, еритромицин и флуконазол) да имат сходен ефект и също да могат да се прилагат едновременно с Possia.

#### *Индуктори на CYP3A4*

Едновременното приложение на рифампицин и тикагрелор води до понижаване на  $C_{max}$  и AUC на тикагрелор съответно със 73% и 86%.  $C_{max}$  на активния метаболит не се променя, а AUC се понижава съответно с 46%. Очаква се другите индуктори на CYP3A (напр. дексаметазон, фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал) също да понижават експозицията на Possia. Едновременното приложение на тикагрелор с мощни индуктори на CYP3A може да понижи експозицията и ефикасността на тикагрелор (вж. точка 4.4).

#### *Други*

Клиничните проучвания за фармакологични взаимодействия показват, че едновременното приложение на тикагрелор с хепарин, еноксапарин и АСК или дезмопресин не оказват въздействие върху фармакокинетиката на тикагрелор или активния му метаболит, или върху АДФ-индуцираната тромбоцитна агрегация, в сравнение с тикагрелор приложен самостоятелно. Ако е клинично показано, лекарствени продукти, които изменят хемостазата, трябва да се използват с повишено внимание в комбинация с Possia (вж. точка 4.4).

Няма налични данни за едновременната употреба на Possia с мощни инхибитори на P-gp (напр. верапамил, хинидин, циклоспорин), които могат да повишат експозицията на тикагрелор. Ако е клинично показано, тяхното едновременно приложение трябва да се извършва с повишено внимание (вж. точка 4.4).

#### Ефекти на Possia върху други лекарствени продукти

##### *Лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP3A4*

- *Симвастатин* – едновременното приложение на тикагрелор със симвастатин води до повишаване на  $C_{max}$  и AUC на симвастатин съответно с 81% и 56%, както и на повишаване на  $C_{max}$  и AUC на симвастатиновата киселина съответно с 64% и 52%, като в отделни случаи се достига 2 до 3-кратно повишаване. Едновременното приложение на тикагрелор и симвастатин в доза, надвишаваща 40 mg дневно, може да доведе до нежелани ефекти на симвастатин и трябва да се прецени спрямо потенциалните ползи. Симвастатин не оказва влияние върху плазмените концентрации на тикагрелор. Possia може да оказва сходен ефект върху ловастатин. Не се препоръчва едновременната употреба на Possia със симвастатин или ловастатин в дози, надвишаващи 40 mg (вж. точка 4.4).
- *Аторвастатин* – едновременното приложение на аторвастатин и тикагрелор води до повишаване на  $C_{max}$  и AUC на аторвастатиновата киселина съответно с 23% и 36%. Сходно повишаване на AUC и  $C_{max}$  е наблюдавано при всички метаболити на аторвастатиновата киселина. Тези повишени стойности не се считат за клинично значими.
- Не може да се изключи подобен ефект и върху други статини, метаболизирани от CYP3A4. Пациентите в проучването PLATO, които са получавали тикагрелор, са

приемали различни статини без съображение по отношение на безопасността на статина, при 93% от кохортата на PLATO, която е приемала тези лекарствени продукти.

Тикагрелор е слаб инхибитор на CYP3A4. Едновременното приложение на Possia със субстрати на CYP3A4 с тесен терапевтичен индекс (напр. цизаприд или ергоалкалоиди) не се препоръчва, тъй като тикагрелор може да повиши експозицията на тези лекарствени продукти (вж. точка 4.4).

#### *Лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2C9*

Едновременното приложение на Possia с толбутамид не води до промяна на плазмените концентрации на който и да е от двата продукта, което предполага, че тикагрелор не е инхибитор на CYP2C9 и е малко вероятно да повлиява медирания от CYP2C9 метаболизъм на лекарствени продукти като варфарин и толбутамид.

#### *Перорални контрацептиви*

Едновременното приложение на Possia с левоноргестрел и етинил естрадиол води до повишаване на експозицията към етинил естрадиол с приблизително 20%, но не повлиява фармакокинетиката на левоноргестрел. При едновременно приложение на левоноргестрел и етинил естрадиол с Possia не се очаква клинично значим ефект върху ефикасността на пероралния контрацептив.

#### *P-гликопротеин (P-gp) субстрати (включително дигоксин, циклоспорин)*

Едновременното приложение с Possia води до повишаване на  $C_{max}$  и AUC на дигоксин съответно със 75% и 28%. Средните най-ниски нива на дигоксин се повишават с около 30% при едновременно приложение с тикагрелор, като в някои отделни случаи се отчитат максимум двукратни повишавания. В присъствието на дигоксин  $C_{max}$  и AUC на тикагрелор и активния му метаболит не се повлияват. Следователно, при едновременно приложение на Possia с P-gp-зависими лекарствени продукти с малък терапевтичен индекс като дигоксин или циклоспорин, се препоръчва подходящ клиничен и/или лабораторен контрол (вж. точка 4.4).

#### *Друга съпътстваща терапия*

##### *Лекарствени продукти, за които е известно, че индуцират брадикардия*

Поради наблюдаване на предимно асимптомни вентрикуларни паузи и брадикардия се изисква повишено внимание, когато Possia се прилага едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че индуцират брадикардия (вж. точка 4.4). В проучването PLATO, обаче, не се наблюдават доказателства за клинично значими нежелани реакции след едновременно приложение с един или повече лекарствени продукта, за които е известно, че индуцират брадикардия (напр. 96% бета-блокери, 33% блокери на калциевите канали дилтиазем и верапамил, и 4% дигоксин).

В проучването PLATO, Possia е прилаган едновременно с АСК, инхибитори на протонната помпа, статини, бета-блокери, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим и ангиотензин II рецепторни блокери, необходими за лечение на съпътстващи заболявания за дълъг период, а също и хепарин, нискомолекулен хепарин и интравенозни инхибитори на GpIIb/IIIa за кратко време (вж. точка 5.1). Не са налични данни за наблюдавани клинично значими нежелани взаимодействия при употреба на тези лекарствени продукти.

Едновременното приложение на Possia с хепарин, еноксипарин или дезмопресин няма ефект върху активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT), активираното време на съсирване (ACT) или изследванията на фактор Ха. Все пак, поради потенциалните фармакодинамични взаимодействия, едновременното приложение на Possia с лекарствени продукти, за които е известно, че променят хемостазата, трябва да се извършва с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Поради съобщения за абнормно кожно кървене с SSRI (напр. пароксетин, сертралин и циталопрам), препоръчва се внимание, когато SSRI се прилагат с Possia, тъй като това може да повиши риска от кървене.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективни контрацептивни мерки, за да избегнат забременяване по време на лечение с Possia.

##### Бременност

Няма или има ограничено количество данни за употребата на тикагрелор при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Possia не се препоръчва по време на бременност.

##### Кърмене

Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на тикагрелор и активния му метаболит в млякото (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск при новородени/кърмачета. Трябва да се вземе решение дали да се спре кърменето или да се прекрати/да не се прилага терапия с Possia, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

##### Фертилитет

Тикагрелор не оказва влияние върху мъжкия и женския фертилитет при животни (вж. точка 5.3).

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са правени проучвания за ефектите на Possia върху способността за шофиране и работа с машини. Очаква се, че Possia не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Резюме на профила на безопасност

Профилът на безопасност на Possia при пациенти с остър коронарен синдром (НА, NSTEMI и STEMI) е оценен в основното голямо проучване във фаза 3 PLATO (Инхибиране на тромбоцитната агрегация и резултати при пациентите [PLATelet Inhibition and Patient Outcomes,], 18 624 пациенти), сравняващо лекувани с Possia пациенти (натоварваща доза 180 mg Possia и поддържаща доза 90 mg два пъти дневно) с лекувани с клопидогрел пациенти (натоварваща доза 300-600 mg, последвана от поддържаща доза 75 mg еднократно дневно), и двата препарата – в комбинация с ацетилсалицилова киселина (ASA) и други стандартни терапевтични средства.

Най-често съобщаваните нежелани реакции при лекуваните с тикагрелор пациенти, са диспнея, кръвонасядане и епистаксис, като те се развиват с по-висока честота, отколкото в групата на лечение с клопидогрел.

##### Таблично представяне на нежеланите реакции

Представените по-долу нежелани реакции са идентифицирани в проучванията с Possia (табл. 1).

Нежеланите реакции се класифицират по честота и системно-органен клас. Категориите по честота се дефинират по следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

**Таблица 1 – Нежелани реакции по честота и системно-органен клас (СОК)**

Системно-органен клас	Чести	Нечести	Редки
-----------------------	-------	---------	-------



<b>Системо-органен клас</b>	<b>Чести</b>	<b>Нечести</b>	<b>Редки</b>
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>			Хиперурикемия <sup>a</sup>
<i>Психични нарушения</i>			Объркване
<i>Нарушения на нервната система</i>		Интракраниална хеморагия <sup>b</sup> , Замайване, Главоболие	Парестезии
<i>Нарушения на очите</i>		Очна хеморагия (вътреочна, на конюнктивата, на ретината)	
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>			Хеморагия в ухото, Вертиго
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	Диспнея <sup>c</sup> Епистаксис	Хемоптиза	
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Стомашно-чревна хеморагия <sup>d</sup>	Хематемезис, Стомашно-чревна язвена хеморагия <sup>e</sup> Хемороидална хеморагия, Гастрит, Орална хеморагия (включително гингивално кървене), Повръщане, Диария, Болки в корема, Гадене, Диспепсия	Ретроперитонална хеморагия, Констипация
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Подкожно или дермално кървене <sup>f</sup> , Кръвонасядане <sup>g</sup>	Обрив, Пруритус	
<i>Нарушения на мускулно-скелетната и съединителна тъкан</i>			Хемартроза <sup>h</sup>
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>		Хеморагия от пикочните пътища <sup>h</sup>	
<i>Нарушения на репродуктивната система и гърдата</i>		Вагинално кървене (включително метрорагия)	

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки
<i>Изследвания</i>			Повишаване на концентрацията на креатинина в кръвта
<i>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</i>	Хеморагия на мястото на интервенция <sup>i</sup>	Слединтервенционална хеморагия, Хеморагия	Хеморагия от рани. Травматична хеморагия
<i>Нарушения на имунната система</i>		Свърхчувствителност, включително ангиоедем	

Множествените свързани термини за НЛР са групирани заедно в таблицата и включват медицинските термини, описани по-долу:

- <sup>a</sup> Хиперурикемия, Повишено съдържание на пикочна киселина в кръвта
- <sup>b</sup> Церебрална хеморагия, Интракраниална хеморагия, Хеморагичен инсулт
- <sup>c</sup> Диспнея, Диспнея при усилие, Диспнея в покой, Нощна диспнея
- <sup>d</sup> Гастроинтестинална хеморагия, Ректална хеморагия, Интестинална хеморагия, Мелена, Окултна кръв
- <sup>e</sup> Гастроинтестинална язвена хеморагия, Хеморагия от стомашна язва, Хеморагия от дуоденална язва, Хеморагия от пептична язва
- <sup>f</sup> Подкожен хематом, Кожна хеморагия, Подкожна хеморагия, Петехии
- <sup>g</sup> Кръвонасядане, Хематом, Екхимозис, Повишена склонност към кръвонасядане, Травматичен хематом
- <sup>h</sup> Хематурия, Наличие на кръв в урината, Хеморагия от пикочните пътища
- <sup>i</sup> Хеморагия от мястото на пункция на кръвоносен съд, Хематом на мястото на пункция на кръвоносен съд, Хеморагия от мястото на инжектиране, Хеморагия от мястото на пункция, Хеморагия от мястото на катетризиране
- <sup>#</sup> В рамото на тикагелор (n=9235) от проучването PLATO няма съобщени НЛР за хемартроза, честотата е изчислена, като се използва горната граница на 95%-ния доверителен интервал за оценяваната точка (на база на 3/X, където X представлява тоталния размер на извадката напр. 9235). Това се изчислява като 3/9235, което отговаря на категория честота „редки“.

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### *Кръвоизлив*

Цялостните резултати за честотата на кървене в проучването PLATO са показани в таблица 2.

Таблица 2 – Оценка по Kaplan-Meier на честотата на кървене в зависимост от терапията

	<b>Possia (%/година) N=9235</b>	<b>клопидогрел (%/година) N=9186</b>	<b>p-стойност</b>
Общо значителни от PLATO	11,6	11,2	0,4336
Фатални/ животозастрашаващи от PLATO	5,8	5,8	0,6988
Значителни от PLATO, несвързани с CABG	4,5	3,8	0,0264
Значителни от PLATO, несвързани с интервенции	3,1	2,3	0,0058
Комбинирани общо значителни + незначителни от PLATO	16,1	14,6	0,0084
Несвързани с интервенции значителни + незначителни от PLATO	5,9	4,3	<0,0001
Значителни по TIMI	7,9	7,7	0,5669
Значителни + незначителни по TIMI	11,4	10,9	0,3272

**Дефиниции на категориите кървене:**

**Значително фатално/животозастрашаващо кървене:** Клинично проявено с понижаване на хемоглобина с >50 g/l или с преливане на ≥4 сака еритроцитна маса; или фатално; или интракраниално; или интраперикардно със сърдечна тампонада; или с хиповолемичен шок; или тежка хипотония, изискваща пресори; или хирургична интервенция.

**Значително друго:** Клинично проявено с понижаване на хемоглобина с 30-50 g/l или преливане на 2-3 сака еритроцитна маса; или значително инвалидизиращо.

**Незначително кървене:** Изисква медицинска намеса, за спиране или лекуване на кървенето.

**Значително кървене по TIMI:** Клинично проявено с понижаване на хемоглобина с >50 g/l или с интракраниална хеморагия.

**Незначително кървене по TIMI:** Клинично проявено с понижаване на хемоглобина с 30-50 g/l.

Possia и клопидогрел не се различават по отношение на честотите на значително фатално/живото-застрашаващо кървене в PLATO, значително кървене общо в PLATO, значително кървене по TIMI или незначително кървене по TIMI (таблица 2). Обаче, появата на комбинирано значително + незначително кървене в PLATO е повече с тикагрелор, в сравнение с клопидогрел. Малко пациенти в PLATO имат фатални кръвоизливи: 20 (0,2%) за тикагрелор и 23 (0,3%) за клопидогрел (вж. точка 4.4).

Възраст, пол, телесно тегло, раса, географски район, съпътстващи заболявания, съпътстваща терапия и анамнеза, включително предходен инсулт или транзиторна исхемична атака, не са предиктори както за общото, така и за несвързаното с интервенции значително кървене по PLATO. По тази причина не е идентифицирана конкретна рискова група за който и да е подтип кървене.

**Свързано с CABG кървене:** В PLATO 42% от 1584-те пациенти (12% от кохортата) с направен коронаро-артериален байпас (CABG) са получили PLATO значително фатално/животозастрашаващо кървене без разлика между терапевтичните групи. Фатално кървене, свързано с CABG, се появява при 6 пациенти във всяка от терапевтичните групи (вж. точка 4.4).

**Несвързано с CABG кървене и несвързано с интервенции кървене:** Няма разлика между Possia и клопидогрел по отношение на несвързаните с CABG тежки/животозастрашаващи кръвоизливи по дефиницията на проучването PLATO, но значителните общо, значителни по TIMI и значителни + незначителни по TIMI кръвоизливи, по дефиницията на проучването PLATO, са по-чести при тикагрелор. Също така, ако се изключат всички свързани с интервенции

кръвоизливи, повече кръвоизливи се наблюдават при тикагрелор, отколкото при клопидогрел (Таблица 2). Прекратяване на лечението поради несвързани с интервенции кръвоизливи е често с тикагрелор (2,9%), отколкото с клопидогрел (1,2%;  $p < 0,001$ ).

*Интракраниална хеморагия:* Интракраниалните кръвоизливи, несвързани с интервенции, са повече при приложение на тикагрелор ( $n=27$  кръвоизлива при 26 пациенти, 0,3%), отколкото с клопидогрел ( $n=14$  кръвоизлива, 0,2%), от които 11 кръвоизлива с тикагрелор и 1 с клопидогрел са фатални. Няма разлика в общия брой случаи на фатално кървене.

#### *Диспнея*

Диспнея, усещане за задух, се съобщава от пациентите лекувани с Possia. Обединените като диспнея нежелани лекарствени събития (диспнея, диспнея в покой, диспнея при усилие, пароксизмална нощна диспнея и нощна диспнея) се съобщават от 13,8% от пациентите, лекувани с тикагрелор, и за 7,8% от пациентите, лекувани с клопидогрел. При 2,2% от пациентите, приемащи тикагрелор, и при 0,6% от пациентите, приемащи клопидогрел, в проучването PLATO изследователите считат, че диспнеята е причинно свързана с лечението и броят на сериозните случаи е малък (0,14% тикагрелор; 0,02% клопидогрел) (вж. точка 4.4). Най-често съобщаваните симптоми на диспнея са леки до умерени по интензитета и повечето се съобщават като единичен епизод рано след започване на терапията.

В сравнение с клопидогрел, пациентите с астма/ХОББ, лекувани с тикагрелор, може да имат повишен риск от получаване на несериозна диспнея (3,29% тикагрелор спрямо 0,53% клопидогрел) и сериозна диспнея (0,38% тикагрелор спрямо 0,00% клопидогрел). В абсолютни стойности този риск е по-висок отколкото в цялостната популация на PLATO. Тикагрелор трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за астма и/или ХОББ (вж. точка 4.4).

Около 30% от епизодите отзвучават в рамките на 7 дни. PLATO включва пациенти, които на изходно ниво имат застойна сърдечна недостатъчност, хронична обструктивна белодробна болест или астма; тези пациенти и пациентите в старческа възраст е по-вероятно да съобщават диспнея. За Possia, 0,9% от пациентите прекъсват прилагането на проучваното лекарство поради диспнея, спрямо 0,1% от тези, приемащи клопидогрел. По-високата честота на диспнея с Possia не се асоциира с нова поява или влошаване на сърдечно или белодробно заболяване (вж. точка 4.4). Possia не повлиява белодробните функционални тестове.

#### *Изследвания*

Повишение на креатинина: В PLATO, серумната концентрация на креатинина се повишава значимо с  $>30\%$  при 25,5% от пациентите, получаващи тикагрелор, в сравнение с 21,3% от пациентите, получаващи клопидогрел и с  $>50\%$  при 8,3% от пациентите, получаващи тикагрелор, в сравнение с 6,7% от пациентите, получаващи клопидогрел. Повишаването на креатинина с  $>50\%$  е било по-изразено при пациенти  $>75$  години (тикагрелор 13,6% спрямо клопидогрел 8,8%), при пациенти с тежко бъбречно увреждане на изходно ниво (тикагрелор 17,8% спрямо клопидогрел 12,5%) и при пациенти, получаващи едновременно лечение с ангиотензин рецепторни блокери (тикагрелор 11,2% спрямо клопидогрел 7,1%). В тези терапевтични групи, свързаните с бъбреците сериозни нежелани събития и нежеланите събития, водещи до прекратяване на приложението на проучваното лекарство, са сходни между двете терапевтични групи. Общо докладваните бъбречни нежелани събития са 4,9% за тикагрелор спрямо 3,8% за клопидогрел, обаче сходен брой пациенти съобщават събития, които изследователите считат за причинно свързани с терапията; 54 (0,6%) за тикагрелор и 43 (0,5%) за клопидогрел.

Повишение на пикочната киселина: В PLATO е отчетено повишаване на плазмената концентрация на пикочна киселина до стойности, надвишаващи горната граница на нормата, при 22% от получаващите тикагрелор пациенти, спрямо 13% от получаващите клопидогрел пациенти. Средната плазмена концентрация на пикочната киселина се повишава с близо 15% при приложение на тикагрелор, в сравнение с приблизително 7,5% при приложение на клопидогрел, а след спиране на лечението се понижава приблизително до 7% при приложение

на тикагрелор, докато при клопидогрел не се наблюдава спад. Докладваните нежелани събития с хиперурикемия са 0,5% за тикагрелор спрямо 0,2% за клопидогрел. От тези нежелани събития 0,05% за тикагрелор спрямо 0,02% за клопидогрел се считат от изследователите за причинно свързани. За подагрозен артрит, докладваните нежелани събития са 0,2% за тикагрелор спрямо 0,1% за клопидогрел; никое от тези нежелани събития не е оценено от изследователите като причинно свързано.

#### 4.9 Предозиране

Тикагрелор се понася добре при еднократни дози до 900 mg. Гастро-интестиналната токсичност е била дозолимитирана в едно проучване с еднократна нарастваща доза. Други клинично значими нежелани реакции, които могат да се проявят при предозиране включват диспнея и вентрикуларни паузи (вж. точка 4.8).

В случай на предозиране, наблюдавайте за тези потенциални нежелани лекарствени реакции и имайте предвид ЕКГ мониториране.

Към момента не е известен антидот на Possia и не се очаква Possia да се диализира (вж. точка 4.4). При предозиране лечението трябва да се провежда в съответствие с местната стандартна медицинска практика. Очакваният ефект от предозиране на Possia е удължена продължителност на риска от кървене, свързан с тромбоцитното инхибиране. Ако се появи кървене, трябва да се предприемат съответни поддържащи мерки.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитори на агрегацията на тромбоцитите, с изключение на хепарин, АТС код: V01AC24.

##### Механизъм на действие

Possia съдържа тикагрелор, съединение от класа на циклопентилтриазолопиримидините (СРТР), който е селективен аденозиндифосфат (АДФ) рецепторен антагонист, който взаимодейства с P2Y<sub>12</sub> АДФ-рецептора и блокира АДФ-медираната тромбоцитна активация и агрегация. Тикагрелор е перорално активен, като взаимодейства обратимо с тромбоцитния P2Y<sub>12</sub> АДФ-рецептор. Тикагрелор не взаимодейства със самата АДФ-свързваща област, а реагира с тромбоцитния P2Y<sub>12</sub> АДФ-рецептор, като блокира сигналното провеждане.

##### Фармакодинамични ефекти

###### Начало на действието

При пациенти със стабилна исхемична болест на сърцето, приемащи ASA, тикагрелор показва бързо настъпване на фармакологичен ефект, който се демонстрира от средното инхибиране на тромбоцитната агрегация (ИТА) около 41% 0,5 часа след прием на 180 mg натоварваща доза тикагрелор с максимален ефект върху ИТА 89% 2-4 часа след приема на дозата, който се задържа между 2 и 8 часа. При 90% от пациентите 2 часа след приема на дозата терминалното пиково ИТА е >70%.

###### Край на действието

Ако е планирана САВГ процедура, рискът от кървене свързан с тикагрелор е повишен в сравнение с клопидогрел, когато е прекратен по-малко от 96 часа преди процедурата.

###### Смяна на лекарствата

Преминаването от лечение с клопидогрел на лечение с тикагрелор води до абсолютно повишаване на ИТА с 26,4%, а преминаването от лечение с тикагрелор на лечение с клопидогрел води до абсолютно понижаване на ИТА с 24,5%. Пациентите могат да преминават от клопидогрел на тикагрелор без прекъсване на антиагрегантното действие (вж. точка 4.2).

#### Клинична ефикасност и безопасност

Проучването PLATO включва 18 624 пациенти, които са в 24-часовия период от началото на симптоми на нестабилна стенокардия, инфаркт на миокарда без ST-елевация [STEMI] или с инфаркт на миокарда със ST-елевация [NSTEMI] и които, първоначално са лекувани медикаментозно, или чрез перкутанна коронарна интервенция (PCI), или чрез поставяне на коронарно-артериален байпас (CABG) (вж. точка 4.1).

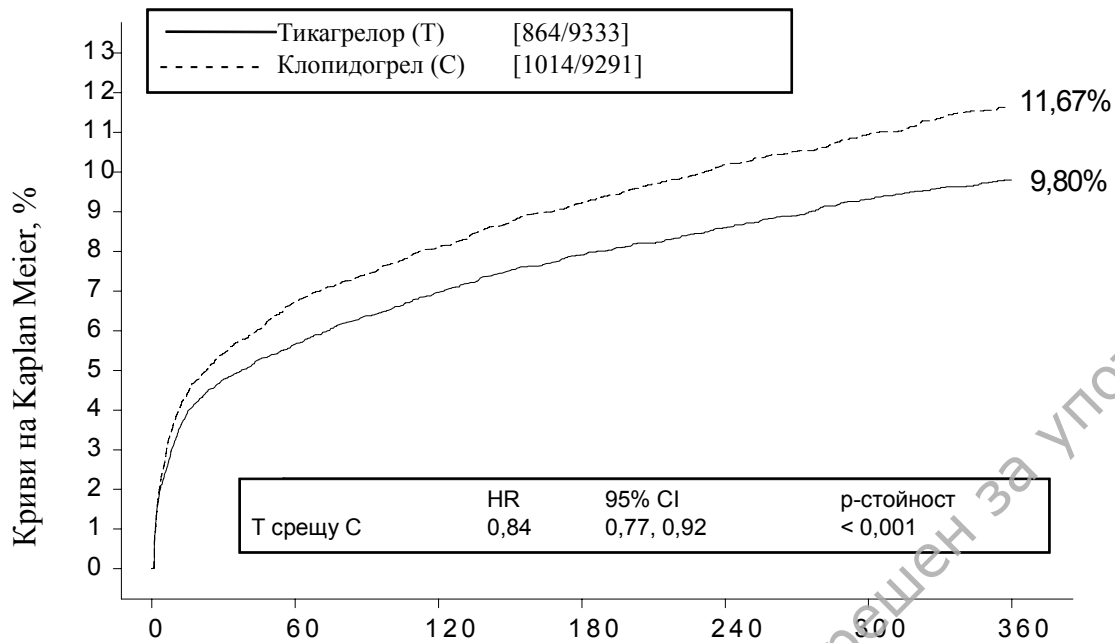
На фона на ежедневен прием на ASA, тикагрелор 90 mg два пъти дневно демонстрира превъзходство спрямо 75 mg дневно клопидогрел по отношение на превенция на съставната крайна точка за сърдечно-съдова [СС] смърт, миокарден инфаркт [МИ] или инсулт, с разлика, произлизаща от СС смърт и МИ. Пациентите получават 300 mg натоварваща доза клопидогрел (възможно е 600 mg, ако имат PCI) или 180 mg тикагрелор.

Резултатът се появява рано (абсолютна редукция на риска [ARR] 0,6% и относителна редукция на риска [ORR] 12% на 30-я ден) с постоянен ефект от лечението по време на целия 12 месечен период, даващ ARR 1,9% на година с ORR 16%. Това предполага, че е подходящо пациентите да се лекуват с тикагрелор до 12 месеца (вж. точка 4.2). Лечението на 54 пациенти с ОКС с тикагрелор вместо с клопидогрел предотвратява 1 атеротромботично събитие; лечението на 91 пациенти предотвратява 1 СС смърт (вж. фигура 1 и таблица 3).

Терапевтичният ефект на тикагрелор, надхвърлящ този на клопидогрел, изглежда сходен в много подгрупи, включително тегло, пол, анамнеза за захарен диабет, транзиторна исхемична атака или не-хеморагичен инсулт, или реваascularизация; при съпътстващо лечение включващо хепарин, GpIIb/IIIa инхибитори и инхибитори на протонната помпа (вж.точка 4.5); при окончателната диагноза на показателно събитие (STEMI, NSTEMI, HA); и при планирания при рандомизацията лечебен подход (инвазивен или медикаментозен).

Установено е слабо сигнификантно терапевтично взаимодействие в зависимост от региона, съгласно което HR за първичната крайна точка е в полза на тикагрелор за останалата част на света, но е в полза на клопидогрел за Северна Америка, която съставлява приблизително 10% от цялата проучвана популация (p-стойност на взаимодействие=0,045). Експлораторните анализи предполагат вероятна връзка с дозата на ASA, като с увеличаване на дозата на ASA се наблюдава намалена ефикасност на тикагрелор. Хроничната дневна доза ASA, която да съпътства Possia, трябва да бъде 75-150 mg (вж. точка 4.2 и 4.4).

Фигура 1 показва очаквания риск за настъпване на първи инцидент, включен в комбинираната крайна точка на ефикасност.



Брой застрашени

Т	9 333	8 628	8 460	8 219	6 743	5 161	4 147
С	9 291	8 521	8 362	8 124	6 650	5 096	4 047

**Фигура 1 – Време до настъпване на първи инцидент, включващ СС смърт, ИМ и инсулт (PLATO)**

В сравнение с клопидогрел, Ticagrelor намалява честотата на настъпване на инцидентите, влизащи в състава на първичната съставна крайна точка – както в популацията с НА/STEMI, така и в популацията с NSTEMI (таблица 3).

Таблица 3 – Резултати за събитията в PLATO

	Possia (% пациенти със събитие) N=9333	Clopidogrel (% пациенти със събитие) N=9291	APP <sup>a</sup> (%/yr)	OPP <sup>a</sup> (%) (95% CI)	P-стойност
СС смърт/МИ (с изкл. на „тих“ МИ) или инсулт	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Намерение за инвазивна терапия	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Намерение за лекарствена терапия	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 <sup>d</sup>
СС смърт	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
МИ (с изкл. на „тих“ МИ) <sup>b</sup>	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Инсулт	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Смърт без значение на причината, МИ (с изкл. на „тих“ МИ) или инсулт	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
СС смърт, общо МИ, инсулт, СРИ, РИ, ТИА, или друга АТС <sup>c</sup>	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Смърт без значение на причината	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 <sup>d</sup>
Дефинитивна тромбоза на стента	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>APP = абсолютна редукция на риска; OPP = относителна редукция на риска = (1-Коефициент на риск) x 100%. Отрицателна OPP означава повишаване на относителния риск.

<sup>b</sup>с изключение на „тих“ миокарден инфаркт.

<sup>c</sup>СРИ = сериозна рекурентна исхемия; РИ = рекурентна исхемия; ТИА = транзиторна исхемична атака; АТС = артериално тромботично събитие. Общо МИ включва „тих“ МИ, дата на събитието е датата на неговото установяване.

<sup>d</sup>номинална стойност на сигнификантност; всички останали са формално статистически сигнификантни по пре-дефинирано йерархично тестване.

#### Холтерово подпроучване

За да се оцени честотата на камерните паузи и други епизоди на аритмия по време на проучването PLATO, е осъществено холтер-мониторирание на подгрупа от близо 3 000 пациенти, приблизително 2 000 от които имат записи, както в острата фаза на ОКС, така и месец по-късно. Първичната проследявана променлива е честотата на камерни паузи с продължителност  $\geq 3$  секунди. Вентрикуларни паузи развиват повече пациенти на лечение с тикагрелор, отколкото такива на лечение с клопидогрел – съответно 6,0% и 3,5% в острата фаза и съответно 2,2% и 1,6% след 1 месец (вж. точка 4.4). Увеличението на вентрикуларните паузи в острата фаза на ОКС е по-изразено при пациентите на тикагрелор с анамнеза за ХСН (9,2% с анамнеза за ХСН спрямо 5,4% при пациенти без анамнеза за ХСН; за пациентите на клопидогрел, 4,0% при тези със спрямо 3,6% при тези без анамнеза за ХСН). Тази разлика не се проявява за един месец: 2,0% спрямо 2,1% за пациентите на тикагрелор, съответно, със и без анамнеза за ХСН; и 3,8% спрямо 1,4% за клопидогрел. Тази разлика не е свързана с нежелани клинични последици (включително и поставяне на пейсмейкър) във въпросната популация пациенти.



### PLATO генетично подпроучване

Определянето на CYP2C19 и ABCB1 генотипа на 10 285 пациенти в PLATO дава възможност за асоциация на генотипните групи с резултатите от PLATO. Превъзходството на тикагрелор над клопидогрел по отношение на редуцията на значителни СС събития не е сигнификантно повлияно от CYP2C19 или ABCB1 генотипа на пациентите. Подобно на цялостното проучване PLATO, няма разлика между тикагрелор и клопидогрел при общо значителните хеморагични инциденти в PLATO, въпреки генотипа CYP2C19 или ABCB1. Несвързаното с САВГ значителните кървене в PLATO се повишава с тикагрелор в сравнение с клопидогрел при пациенти с един или повече CYP2C19 алели със загуба на функция, но е сходно на клопидогрел при пациенти с алел, който няма загуба на функция.

### Комбиниран показател за ефикасност и безопасност

Комбинираният показател за ефикасност и безопасност (СС смърт, МИ, инсулт или общо значително кървене по дефиницията на PLATO) показва, че ползата от приложението на Rossia по отношение на ефикасност в сравнение с клопидогрел не се компенсира от случаите на значително кървене (PAR 1,4%, POP 8%, KP 0,92;  $p=0,0257$ ), 12 месеца след ОКС.

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Rossia във всички подгрупи на педиатричната популация за разрешеното показание (вж. точки 4.2 и 5.2).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Тикагрелор има линейна фармакокинетика, а експозициите към тикагрелор и активния му метаболит (AR-C124910XX) са приблизително пропорционални на дозата до 1260 mg.

### Резорбция

Резорбцията на тикагрелор е бърза, с медиана на  $t_{max}$  приблизително 1,5 часа. Превръщането на тикагрелор в основния циркулиращ метаболит AR-C124910XX (също активен) е бързо, с медиана на  $t_{max}$  приблизително 2,5 часа. След перорално приложение на тикагрелор 90 mg на гладно,  $C_{max}$  е 529 ng/ml и AUC е 3451 ng.h/ml. Съотношенията метаболит/основно вещество са 0,28 за  $C_{max}$  и 0,42 за AUC.

Средната абсолютна бионаличност на тикагрелор се изчислява на 36%. Приемът на богата на мазнини храна води до повишаване с 21% на AUC на тикагрелор и до понижаване с 22% на  $C_{max}$  на активния му метаболит, но не повлиява по никакъв начин  $C_{max}$  на тикагрелор или AUC на активния му метаболит. Смята се, че тези малки промени са с минимално клинично значение; поради това тикагрелор може да се приема със или без храна. Тикагрелор и активният му метаболит са субстрати на P-gp.

### Разпределение

В стационарно състояние обемът на разпределение на тикагрелор е 87,5 l. Тикагрелор и активният му метаболит се свързват с човешките плазмени протеини във висока степен (>99,0%).

### Биотрансформация

CYP3A4 е основният ензим, отговорен за метаболизирането на тикагрелор и образуването на активния му метаболит, като техните взаимодействия с други субстрати на CYP3A варират от активиране до инхибиране.

Основният метаболит на тикагрелор е AR-C124910XX, който също е активен – което се оценява чрез *in vitro* свързване с тромбоцитния P2Y<sub>12</sub> АДФ рецептор. Системната експозиция на активния метаболит е приблизително 30-40% от тази на тикагрелор.

### Елиминиране

Основният път за елиминиране на тикагрелор е чрез чернодробна трансформация. При прилагане на радиоактивно маркиран тикагрелор, средното възстановяване на радиоактивността е приблизително 84% (57,8% във фецеса, 26,5% в урината). Количеството на тикагрелор и активния му метаболит, които се откриват в урината, са под 1% от приетата доза. Вероятно основният път на елиминиране на активния метаболит е чрез екскреция в жлъчката. Средният  $t_{1/2}$  на тикагрелор е приблизително 7 часа, а на активния му метаболит – 8,5 часа.

#### Специални популации

##### *Пациенти в старческа възраст*

По-високи експозиции на тикагрелор (приблизително 25% и за  $C_{max}$ , и за AUC) и на активния му метаболит при пациенти с ОКС в старческа възраст ( $\geq 75$  години) в сравнение с по-млади пациенти са наблюдавани при популационния фармакокинетичен анализ. Тези разлики не се смятат за клинично значими (вж. точка 4.2).

##### *Педиатрична популация*

Тикагрелор не е оценяван в педиатричната популация (вж. точки 4.2 и 5.1).

##### *Пол*

В сравнение с мъже, при жени са наблюдавани по-високи експозиции на тикагрелор и на активния му метаболит. Разликите не се смятат за клинично значими.

##### *Бъбречно увреждане*

В сравнение с хора с нормална бъбречна функция, при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $< 30$  ml/min) експозицията към тикагрелор и активния му метаболит са по-ниски с приблизително 20% (вж. точка 4.2).

##### *Чернодробно увреждане*

В сравнение със здрави доброволци, при пациенти с леко чернодробно увреждане  $C_{max}$  и AUC на тикагрелор са по-високи съответно с 12% и 23% (вж. точка 4.2). Няма проучвания с тикагрелор при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане, поради което употребата му при тези пациенти е противопоказана (вж. точки 4.3 и 4.4).

##### *Етническа принадлежност*

В сравнение с пациентите от европеидната раса, пациентите от азиатски произход имат по-висока с 39% средна бионаличност. В сравнение с пациентите от европеидната раса, при самоопределящите се като чернокожи пациенти, бионаличността на тикагрелор е по-ниска с 18%. В клинично-фармакологични проучвания експозицията ( $C_{max}$  и AUC) на тикагрелор при японци е по-висока с приблизително 40% (20% след корекция спрямо телесното тегло), отколкото при хора от европеидната раса.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни за тикагрелор и основния му метаболит не показват неприемлив риск за развитие на нежелани реакции при хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при еднократно и многократно прилагане и генотоксичен потенциал.

При няколко животински вида е наблюдавано стомашно-чревно дразнене при клинично значими нива на експозиция (вж. точка 4.8).

При женски плъхове, тикагрелор във високи дози демонстрира повишена честота на тумори на матката (аденокарциноми) и повишена честота на аденом на черния дроб. Механизмът за поява на тумори на матката вероятно е хормонален дисбаланс, който може да доведе до поява на тумори при плъхове. Механизмът за поява на чернодробни аденоми вероятно е специфична за гризачите ензимна индукция в черния дроб. Поради това, се счита, че е малко вероятно карциногенните находки да имат значение за хората.

При плъхове са наблюдавани минимални аномалии на развитието при доза, токсична за майката (граница на безопасност 5.1). При зайци се наблюдава леко забавяне на чернодробното съзряване и скелетното развитие на фетусите при майки на висока доза без да се наблюдава токсичност за майката (граница на безопасност 4.5).

Проучвания при плъхове и зайци показват репродуктивна токсичност с леко понижаване на наддаването на тегло при майката и намалена неонатална жизнеспособност и тегло при раждането, със забавяне на растежа. Тикагрелор води до нередовен цикъл (основно удължен цикъл) при женски плъхове, но не повлиява общия фертилитет при мъжки и женски плъхове. Фармакокинетични проучвания с радиоактивно маркиран тикагрелор показват, че основното вещество и неговите метаболити се екскретират в млякото при плъхове (вж. точка 4.6).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

*Ядро на таблетката*

Манитол (E421)

Дикалциев хидрогенфосфат

Магнезиев стеарат (E470b)

Натриев нишестен гликолат

Хидроксипропил целулоза (E463)

*Покритие*

Талк

Титанов диоксид (E171)

Жълт железен оксид (E172)

Полиетиленгликол 400

Хипромелоза (E464)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

### **6.5 Данни за опаковката**

- PVC-PVDC/Al прозрачни блистери (със символи слънце/луна) от 10 таблетки; картонени опаковки от 60 таблетки (6 блистера) и 180 таблетки (18 блистера).
- PVC-PVDC/Al прозрачни календарни блистери (със символи слънце/луна) от 14 таблетки; картонени опаковки от 14 таблетки (1 блистер), 56 таблетки (4 блистера) и 168 таблетки (12 блистера).
- PVC-PVDC/Al перфорирани еднодозови прозрачни блистери от 10 таблетки; картонени опаковки от 100 x 1 таблетка (10 блистера).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca AB  
S-151 85  
Södertälje  
Швеция

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/10/656/001-006

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешение: 3 декември 2010 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

**ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Швеция

или

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Система за лекарствена безопасност

ПРУ трябва да гарантира, че системата за лекарствена безопасност, представена в Модул 1.8.1 на Разрешението за употреба е внедрена и функционира преди и докато лекарственият продукт е на пазара.

План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да изпълнява дейностите, свързани с лекарствената безопасност, посочени в Плана за лекарствена безопасност съгласно ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всяко следващо актуализиране на ПУР, съгласувано с Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (СНМР).

Съгласно указанията на СНМР относно системи за управление на риска при лекарствени продукти за хуманна употреба, актуализираният ПУР се подава едновременно със следващия актуализиран Периодичен доклад за безопасност (ПДБ).

Освен това актуализиран ПУР се подава:

- при получаване на нова информация, която може да повлияе настоящата Спецификация за безопасност, Плана за лекарствена безопасност или дейностите за минимизиране на риска;
- в рамките на 60 дни след съобщаване на важно събитие (във връзка с лекарствената безопасност или минимизиране на риска);
- при поискване от Европейската агенция по лекарствата.

## **• УСЛОВИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФИКАСНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**

**ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

**A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ С ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ 90 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Possia 90 mg филмирани таблетки  
тикагрелор

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всяка филмирана таблетка съдържа 90 mg тикагрелор.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

14 филмирани таблетки  
56 филмирани таблетки  
60 филмирани таблетки  
100x1 филмирана таблетка  
168 филмирани таблетки  
180 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca AB  
S-151 85  
Södertälje  
Швеция

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/10/656/001 60 филмирани таблетки  
EU/1/10/656/002 180 филмирани таблетки  
EU/1/10/656/003 14 филмирани таблетки  
EU/1/10/656/004 56 филмирани таблетки  
EU/1/10/656/005 168 филмирани таблетки  
EU/1/10/656/006 100x1 филмирана таблетка

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

possia 90 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
ПЕРФОРИРАН ЕДНОДОЗОВ БЛИСТЕР (100 X 1 ТАБЛЕТКА)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Possia 90 mg таблетки  
ticagrelor

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca AB  
S-151 85  
Södertälje  
Швеция

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА**

Lot

**5. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕР (10 ТАБЛЕТКИ)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Possia 90 mg таблетки  
ticagrelor

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca AB  
S-151 85  
Södertälje  
Швеция

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА**

Lot

**5. ДРУГО**

Символи слънце/луна

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
КАЛЕНДАРЕН БЛИСТЕР (14 ТАБЛЕТКИ)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Possia 90 mg таблетки  
ticagrelor

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca AB  
S-151 85  
Södertälje  
Швеция

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА**

Lot

**5. ДРУГО**

Пон Вт Ср Четв Пет Съб Нед  
Символи слънце/луна

**Б. ЛИСТОВКА**

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

## Листовка: Информация за потребителя

### Possia 90 mg филмирани таблетки тикагрелор (ticagrelor)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

#### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Possia и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Possia
3. Как да приемате Possia
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Possia
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Possia и за какво се използва

##### Какво представлява Possia

Possia съдържа лекарствено вещество, наречено тикагрелор. То принадлежи към група лекарства, наречени антитромбозни лекарства.

##### Как действа Possia

Possia действа на клетки, наречени „тромбоцити“ (още наречени „кръвни плочици“). Тези много малки кръвни клетки помагат за спиране на кръвенето, като се слепват и запушват малки порязани или увредени участъци от кръвоносните съдове, които са порязани или увредени.

Тромбоцитите, обаче, могат да образуват и съсиреци вътре в болни кръвоносни съдове на сърцето и мозъка. Това може да бъде много опасно, защото:

- съсирекът може да прекъсне напълно кръвоснабдяването – това може да причини миокарден инфаркт или мозъчен удар, или
- съсирекът може да запуши частично кръвоносен съд на сърцето – това намалява кръвоснабдяването на сърцето и може да предизвика гръдна болка, която се появява и после отзвучава (така наречената „нестабилна стенокардия“).

Possia помага да се спре слепването на тромбоцитите. По този начин се намалява вероятността да се образува кръвен съсирек, който може да намали кръвоснабдяването.

##### За какво се използва Possia

Possia е предназначен за употреба единствено при възрастни. Possia Ви е даден, защото сте имали:

- сърдечен пристъп или
- нестабилна стенокардия (стенокардия или гръдна болка, която не се контролира добре).

Possia намалява вероятността да настъпи друг миокарден инфаркт или мозъчен удар, или смърт от заболяване, свързано със сърцето или кръвоносните Ви съдове.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да примете Possia

### Не приемайте Possia, ако:

- сте алергични (свръхчувствителни) към тикагрелор или към някоя от останалите съставки на Possia (изброени в точка 6);
  - имате кървене или скоро сте имали вътрешен кръвоизлив, като например кървене в стомаха или червата от язва;
  - имате умерено до тежко чернодробно заболяване;
  - приемате някое от следните лекарства: кетоконазол (използван за лечение на гъбични инфекции), кларитромицин (използван за лечение на бактериални инфекции), нефазодон (антидепресант), ритонавир и атазанавир (използвани за лечение на HIV инфекция и СПИН);
  - сте имали мозъчен удар, причинен от кървене в мозъка.
- Ако някое от изброените се отнася до Вас, не приемайте Possia. Ако не сте сигурни, говорете с лекаря или фармацевта си, преди да започнете да приемате Possia.

### Предупреждения и предпазни мерки

Преди да започнете да приемате Possia, се обърнете към лекаря, фармацевта или стоматолога си, ако:

- Имате повишен риск от кървене поради:
  - скорошна тежка травма;
  - скорошна хирургична интервенция (включително стоматологична манипулация);
  - състояние, което засяга съсирването на кръвта;
  - скорошно кървене от стомаха или червата (като например от стомашна язва или „полипи“ в дебелото черво).
- Ако Ви предстои хирургична интервенция (включително стоматологична манипулация) по което и да е време, докато приемате Possia. Причината за това е повишеният риск от кървене. Вашият лекар може да реши да спрете приема на Possia 7 дни преди хирургичната интервенция.
- Ако сърдечната Ви честота е необичайно ниска (обикновено по-ниска от 60 удара в минута) и все още нямате поставено устройство, което регулира сърдечния Ви ритъм (пейсмейкър).
- Имате астма или други белодробни проблеми, или затруднено дишане.
- Имали сте изследване на кръвта, което е показало повече от обичайното количество пикочна киселина.

Ако някое от изброените се отнася до Вас (или ако не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или стоматолог, преди да започнете да приемате Possia.

### Деца

Possia не се препоръчва за деца и юноши под 18 години.

### Други лекарства и Possia

Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва и лекарства, които можете да купите без рецепта, хранителни добавки и билкови препарати. Причината за това е, че Possia може да повлияе на действието на някои лекарства, както и някои лекарства могат да повлияят на действието на Possia.

Уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:

- повече от 40 mg дневно симвастатин или ловастатин (лекарства, използвани за лечение на висок холестерол);
- рифампицин (антибиотик), фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал (използвани за контрол на припадъци), дексаметазон (използван за лечение на възпалителни и автоимунни заболявания), дигоксин (използван за лечение на сърдечна недостатъчност), циклоспорин (използван за отслабване на защитата на организма), хинидин и дилтиазем (използвани за лечение на абнормен сърдечен ритъм), бета-блокери и верапамил (използвани за лечение на високо кръвно налягане).



Уведомете Вашия лекар или фармацевт, особено ако приемате някое от следните лекарства, които повишават риска от кървене:

- „перорални антикоагуланти”, наричани и „лекарства за разреждане на кръвта”, които включват варфарин;
- нестероидни противовъзпалителни средства (НПВС) често приемани като обезболяващи като ибупрофен и напроксен;
- селективни инхибитори на обратното поемане на серотонина (съкратено SSRI), приемани като антидепресанти, например пароксетин, сертралин и циталопрам;
- други лекарства като кетоконазол (използван за лечение на гъбични инфекции), кларитромицин (използван за лечение на бактериални инфекции), нефазодон (антидепресант), ритонавир и атазанавир (използвани за лечение на HIV инфекция и СПИН), цизаприд (използван за лечение на киселини), ергоалкалоиди (използвани за лечение на мигрена и главоболие).

Също така, кажете на Вашия лекар, че тъй като вземате Possia, може да имате повишен риск от кървене, в случай че лекарят Ви даде фибринолитичи, често наричани „лекарства за стопяване на съсиреци”, като стрептокиназа или алтеплаза.

### **Прием на Possia с храни и напитки**

Можете да приемате Possia със или без храна.

### **Бременност и кърмене**

Приемът на Possia не се препоръчва, ако сте бременна или има вероятност да забременеете. Жените трябва да използват подходящи контрацептивни средства, за да се предпазят от забременяване докато приемат това лекарство.

Ако кърмите, говорете с лекаря си, преди да започнете да приемате Possia. Вашият лекар ще обсъди с Вас ползите и рисковете от приема на Possia през този период.

Ако сте бременна или кърмите, преди да започнете да приемате което и да е лекарство, се консултирайте с лекаря или фармацевта си.

### **Шофиране и работа с машини**

Possia е малко вероятно да повлияе способността Ви да шофирате или да работите с машини.

## **3. Как да приемате Possia**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **Колко да приемате**

- Първоначалната доза е две таблетки едновременно (натоварваща доза от 180 mg). Обикновено тази доза ще Ви бъде дадена в болницата.
- След тази първоначална доза обичайната дозировка е една таблетка от 90 mg два пъти дневно в продължение на не повече от 12 месеца, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва друго. Приемайте Possia по едно и също време всеки ден (например, една таблетка сутрин и една вечер).

Обикновено Вашият лекар ще Ви посъветва да приемате и ацетилсалицилова киселина. Това е вещество, което присъства в много лекарства, използвани за предотвратяване на кръвосъсирването. Вашият лекар ще Ви каже колко да приемате (обикновено между 75-150 mg дневно).

### **Как да приемате Possia**

- Можете да приемете таблетката със или без храна.

- Може да проверите кога сте приели последната таблетка Possia, като погледнете блистера. На него има слънце (за сутринта) и луна (за вечерта). Това ще ви покаже дали сте приели дозата си.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Possia**

Ако сте приели повече от необходимата доза Possia, незабавно се свържете с лекаря си или отидете в болница. Вземете опаковката на лекарството със себе си. Вие може да сте изложен на повишен риск от кървене.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Possia**

- Ако сте пропуснали да приемете дозата си, вземете следващата както обичайно.
- Не взимайте двойна доза (две дози едновременно), за да компенсирате пропуснатата доза.

#### **Ако сте спрели приема на Possia**

Не спирайте приема на Possia, без да сте се посъветвали с лекаря си. Взимайте Possia редовно дотогава, докато Вашият лекар Ви го предписва. Ако спрете да приемате Possia, това може да повиши шанса да получите друг миокарден инфаркт или мозъчен удар, или смърт от заболяване, свързано със сърцето и кръвоносните Ви съдове.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При приема на това лекарство могат да се развият следните нежелани реакции:

Честотата на възможните нежелани реакции, изброени по-долу, е определена по следната конвенция: чести (засягат 1 до 10 потребители на 100); нечести (засягат 1 до 10 потребители на 1000); редки (засягат 1 до 10 потребители на 10 000).

**Ако забележите някой от следните симптоми, трябва незабавно да Ви види лекар – може да се нуждаете от спешно лечение:**

- **Белези на мозъчен кръвоизлив като:**

- внезапно изтръпване или слабост на Вашата ръка, крак или лице, особено ако е само от едната страна на тялото;
  - внезапно объркване, затруднен говор или разбиране на околните;
  - внезапна поява на затруднение при ходене, нарушено равновесие или координация;
  - внезапно замайване или внезапно силно главоболие с неясна причина.
- Това са белези на мозъчен удар, предизвикан от кървене в мозъка. Такъв се развива нечесто.

- **Кървене** – някои видове кървене са чести. Обаче, тежкото кървене е нечесто, но може да бъде животозастрашаващо. Някои видове кървене могат да се засилят, например:

- кървене от носа (често);
- кръв във Вашата урина (нечесто);
- черни изпражнения или кръв във Вашите изпражнения (нечесто);
- кръв във Вашето око (нечесто);
- кашляне на кръв или повръщане на кръв (нечесто);
- вагинално кървене, което е по-тежко или се случва по време, различно от нормалното Ви менструално кървене (нечесто);
- кървене след хирургична интервенция или от порязвания и рани, което е по-силно от нормалното (често);
- кървене от стомашната Ви лигавица (язва) (нечесто);

- кървящи венци (нечесто);
- кръв в ухото Ви (рядко);
- вътрешно кървене (рядко);
- кървене в ставите, което предизвиква болезнено подуване (рядко).

**Обсъдете с лекаря си, ако забележите някой от следните симптоми:**

- **Чувство за недостиг на въздух** – такова се развива често. Може да се дължи на сърдечното Ви заболяване или на друга причина, или може да бъде нежелана реакция на Possia. Ако чувството Ви за недостиг на въздух се влошава или продължава дълго време, уведомете лекаря си. Вашият лекар ще реши дали това изисква лечение или допълнителни изследвания.

**Други възможни нежелани реакции**

**Чести (засягат 1 до 10 потребители на 100)**

- Синини

**Нечести (засягат 1 до 10 потребители на 1000)**

- Алергична реакция – обрив, сърбеж или оток на лицето, или оток на устните/езика могат да са признаци на алергична реакция (вижте точка 2: Какво трябва да знаете, преди да приемете Possia).
- Главоболие
- Чувство за замаяност или че стаята се върти
- Болка в корема
- Диария или лошо храносмилане
- Гадене или повръщане
- Обрив
- Сърбеж
- Възпален стомаха (гастрит)

**Редки (засягат 1 до 10 потребители на 10 000)**

- Запек
- Чувство на изтръпване
- Объркване

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт, но не спирайте да приемате Possia, преди да сте говорили с тях. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

**5. Как да съхранявате Possia**

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка, съответно след надписа “EXP” и “Годен до”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

**6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

**Какво съдържа Possia**

- Активното вещество е тикагрелор. Всяка филмирана таблетка съдържа 90 mg тикагрелор.

- Другите съставки са:  
*Ядро на таблетката:* манитол (E421), дикалциев хидрогенфосфат, натриев нишестен гликолат, хидроксипропил целулоза (E463), магнезиев стеарат (E470b).

*Филмово покритие:* хипромелоза (E464), титанов диоксид (E171), талк, полиетиленгликол 400 и жълт железен оксид (E172).

### Как изглежда Possia и какво съдържа опаковката

Филмирана таблетка (таблетка): Таблетките са кръгли, двойно изпъкнали, жълти, филмирани таблетки, маркирани с „90” над „T” от едната страна.

Possia се предлага в:

- стандартни блистери (със символи слънце/луна) в картонени опаковки от 60 и 180 таблетки;
- календарни блистери (със символи слънце/луна) в картонени опаковки от 14, 56 и 168 таблетки;
- перфорирани блистери в картонени опаковки от 100 x 1 таблетка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

AstraZeneca AB  
S-151 85  
Södertälje  
Швеция

Производител:

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-151 85  
Södertälje  
Швеция

Производител:

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Beigique/Belgien**

NV AstraZeneca SA  
Tel: +32 2 370 48 11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **България**

АстраЗенека 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

#### **Nederland**

AstraZeneca BV

Tlf: +45 43 66 64 62

#### **Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
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

Tel: +31 79 363 2222

#### **Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: + 47 21 00 64 00

#### **Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

#### **Polska**

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

#### **Portugal**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.