

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Possia 90 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 90 mg tikagreloria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Pyöreä, kaksoiskupera, keltainen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "90" ja sen alapuolella kirjain T. Tabletin toinen puoli on sileä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Possia on tarkoitettu käytettäväksi samanaikaisesti asetyylisalisyylihapon (ASA) kanssa aterotromboottisten tapahtumien ehkäisyyn aikuisilla potilailla, joilla on akuutti koronaarioireyhtymä (epästabiili angina pectoris, sydäninfarkti ilman ST-nousua [NSTEMI] tai ST-nousuinfarkti [STEMI]) mukaan lukien läkehoidossa olevat potilaat sekä potilaat, joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (PCI) tai ohitusleikkaus (CABG).

Katso lisätietoja kohdasta 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Possia-hoito aloitetaan yhdellä 180 mg:n latausannoksella (kaksi 90 mg:n tablettia) ja sitä jatketaan tämän jälkeen ottamalla 90 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Possia-valmistetta käyttävien potilaiden tulee ottaa päivittäin myös asetyylisalisyylihappoa paitsi, jos se on nimenomaisesti vasta-aiheista. Ensimmäisen asetyylisalisyylihappoannoksen jälkeen Possia-valmistetta käytetään 75-150 mg:n ASA-ylläpitoannoksen kanssa (ks. kohta 5.1).

On suositeltavaa, että hoitoa jatketaan 12 kuukauteen saakka paitsi, jos sen keskeyttäminen on kliinisesti aiheellista (ks. kohta 5.1). Kokemus yli 12 kuukautta kestävästä hoidosta on rajallista.

Akuttia koronaarioireyhtymää (ACS) sairastavilla potilailla Possia-hoidon ennen aikainen keskeytys voi, kuten minkä tahansa antitromboottisen hoidon keskeytys, lisätä sydän- ja verisuoniperäisen kuoleman tai sydäninfarktin riskiä taustalla olevan sairauden vuoksi. Siksi hoidon ennen aikaista keskeyttämistä tulee välttää.

Hoitotaukoja tulee myös välttää. Jos potilas unohtaa ottaa Possia-annoksen, hänen tulee ottaa seuraava annos (ainoastaan yksi 90 mg:n tabletti) oikeaan aikaan.

Klopidogreelilla hoidettujen potilaiden lääkitys voidaan tarvittaessa vaihtaa suoraan Possia-valmisteseen (ks. kohta 5.1). Siirtymistä prasugreelin käytöstä Possia-valmisteen käyttöön ei ole tutkittu.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (ks. kohta 5.2).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Dialyysihoidossa olevien potilaiden hoitoa koskevaa tietoa ei ole saatavilla, ja siksi Possia-valmisteen käyttöä ei suositella näille potilaille.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa maksan lievää vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Possia-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta. Siksi sen käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Possia-valmisteen turvallisuutta ja tehokkuutta alle 18-vuotiaille lapsille ei ole osoitettu aikuisille hyväksytyssä käyttöaiheessa. Tietoa ei ole saatavilla (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Antotapa

Suun kautta. Possia voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (ks. kohta 4.8).
- Aktiivinen patologinen verenvuoto.
- Aikaisempi kallonensisäinen verenvuoto (ks. kohta 4.8).
- Keskivaikea ja vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2).
- Tikagreloria ei saa käyttää samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4-estäjien (esim. ketokonatsolin, klaritromysiinin, nefatsodonin, ritonaviriin ja atatsanaviirin) kanssa, sillä samanaikainen käyttö voi lisätä huomattavasti tikagrelorialtistusta (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verenvuotoriski

Vaiheen III avaintutkimuksessa (PLATO eli PLATelet Inhibition and Patient Outcomes, jossa oli mukana 18 624 potilasta) tärkeitä poissulkuperusteita olivat lisääntynyt verenvuotoriski, kliinisesti merkitsevä trombosytopenia tai anemia, aiempi kallonensisäinen verenvuoto, maha-suolikanavan verenvuoto kuuden edellävän kuukauden aikana tai 30 edeltävän päivän sisällä tehty suuri kirurginen toimenpide. Possia-valmisteella ja asetyylisalisyylihapolilla hoidetuilla potilailla, joilla oli akuutti koronaarioireyhtymä, muiden kuin ohitusleikkaukseen liittyvien merkittävien verenvuotojen riski oli lisääntynyt, yleisesti ottaen myös lääkärinhoitoa vaativien verenvuotojen kuten merkittävien + vähäisten PLATO-verenvuotojen, mutta ei kuolemaan johtavien tai hengenvaarallisten verenvuotojen (ks. kohta 4.8).

Kuuden muidenkin antitromboottisten aineiden yhteydessä myös Possia-valmisteella saatava antitromboottisia tapahtumia ehkäisevä hyötyvaikutus on punnittava tarkoin siitä mahdollisesti aiheutuvien haittojen kanssa potilailla, joilla on lisääntynyt verenvuotoriski. Jos Possia-valmisteen käyttö on kliinisesti aiheellista seuraavilla potilasryhmillä, varovaisuutta tulee noudattaa sen käytössä:

- Potilaat, joilla on verenvuototaipumus (esim. tuoreen trauman tai leikkauksen, hyytymishäiriöiden, aktiivisen tai tuoreen maha-suolikanavan verenvuodon vuoksi). Possia-valmisteen käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on aktiivinen patologinen verenvuoto tai keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta tai joilla on aiemmin ollut kallonensisäinen verenvuoto (ks. kohta 4.3).
- Potilaat, jotka saavat samanaikaisesti lääkkeitä, jotka voivat lisätä verenvuotoriskiä (esim. steroideihin kuulumattomia tulehduskipulääkkeitä (NSAID), suun kautta otettavia antikoagulantteja ja/tai fibrinolyttisiä aineita), 24 tunnin sisällä Possia-annoksesta.

Tietoa ei ole saatavilla siitä, miten Possia vaikuttaa trombosyyttisiirtojen hemostaattiseen hyötyyn. Verenkierrossa oleva Possia voi estää siirrettyjen trombosyyttien toiminnan. Koska Possia-valmisteen käyttö samanaikaisesti desmopressiinin kanssa ei alentanut standardoituihin muuttujiin suhteutettua vuotoaikaa (template bleeding time), desmopressiinillä ei todennäköisesti ole tehokasta vaikutusta kliinisten verenvuototapahtumien hallinnassa (ks. kohta 4.5).

Antifibrinolyttinen hoito (aminokapronihappo tai traneksaamihappo) ja/tai rekombinantti tekijä VIIa voivat tehostaa hemostaasia. Possia-hoitoa voidaan jatkaa sitten, kun verenvuodon syy on tunnistettu ja vuoto on hallinnassa.

Kirurgiset toimenpiteet

Potilaita tulee neuvoa kertomaan lääkärille tai hammaslääkärille Possia-valmisteen käytöstä suunniteltaessa kirurgista toimenpidettä sekä ennen uusien lääkkeiden käytön aloittamista.

PLATO-tutkimuksessa potilailla, joille tehtiin ohitusleikkaus (CABG), esiintyi Possia-hoidossa enemmän verenvuotoja kuin klopidoogreelihoitossa silloin, kun käyttö lopetettiin yksi päivä ennen kirurgista toimenpidettä. Merkittäviä verenvuotoja oli kuitenkin saman verran kuin klopidoogreelilla silloin, kun hoito lopetettiin vähintään kaksi päivää ennen kirurgista toimenpidettä (ks. kohta 4.8). Jos potilaalle aiotaan tehdä elektiivinen kirurginen toimenpide ja antitromboottista vaikutusta ei toivota, Possia-hoito tulee keskeyttää seitsemän päivää ennen kirurgista toimenpidettä (ks. kohta 5.1).

Potilaat, joilla on bradykardiatapahtumien riski

Aikaisemmassa kliinisessä tutkimuksessa havaittiin kammioiden supistumisessa taukoja, jotka olivat enimmäkseen oireettomia. Potilaat, joilla oli lisääntynyt bradykardiatapahtumien riski (esim. sairas sinus -oireyhtymä, 2. tai 3. asteen AV-katkos tai bradykardiaan liittyvä synkopee potilailla, joilla ei ole sydämentahdistinta), suljettiin pois PLATO-tutkimuksesta, jossa arvioitiin Possia-valmisteen tehoa ja turvallisuutta. Possia-valmisteen kliinisestä käytöstä näillä potilailla on vähäistä kokemusta ja siksi varovaisuutta on noudatettava (ks. kohta 5.1).

Lisäksi varovaisuutta on syytä noudattaa käytettäessä Possia-valmistettä samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan bradykardiaa. PLATO-tutkimuksessa ei kuitenkaan havaittu kliinisesti merkitseviä haitallisia vaikutuksia yhden tai useamman sellaisen lääkevalmisteen samanaikaisen käytön jälkeen, jonka tiedetään aiheuttavan bradykardiaa (esim. beetasalpaajat 96 %, kalsiuminestäjat (kuten diltiatseemi ja verapamiili) 33 % sekä digoksiini 4 %) (ks. kohta 4.5).

PLATO-tutkimuksessa tehdyn Holter-liittäntutkimuksen aikana tikagrelorihoidossa esiintyi ≥ 3 sekuntia kestäviä taukoja kammioiden supistumisessa useammalla potilaalla kuin klopidoogreelihoitossa ACS-sairauden akuutin vaiheen aikana. Holter-tutkimuksessa havaittujen taukojen lisääntymisen kammioiden supistumisessa tikagrelorihoidossa ACS-sairauden akuutin vaiheen aikana oli suurempaa kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrattuna koko tutkimuksen populaatioon. Tätä ei kuitenkaan havaittu yhden kuukauden päästä tikagrelorihoidossa eikä myöskään klopidoogreeliin verrattuna. Tähän epätasapainoon ei liittynyt haitallisia kliinisiä seurauksia (mukaan lukien synkopee tai sydämentahdistinten asennukset) tässä potilasryhmässä (ks. kohta 5.1).

Hengenahdistus

Hengenahdistusta raportoiti 13,8 % Possia-hoitoa saavista potilaista ja 7,8 % klopidoogreelia saavista potilaista. Tutkijoiden mukaan 2,2 %:lla potilaista hengenahdistus oli syy-yhteydessä Possia-hoitoon. Hengenahdistus on yleensä lievää tai keskivaikeaa ja paranee yleensä ilman, että hoito täytyy keskeyttää. Potilailla, joilla on astma/keuhkohtaumatauti, voi olla lisääntynyt absoluuttinen riski kokea hengenahdistusta Possia-valmisteen käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Varovaisuutta on noudatettava tikagrelorin käytössä potilaille, joilla on anamneesissaan astma ja/tai ahtauttava keuhkosairaus. Mekanismeja ei ole täysin selvitetty. Jos potilaalla esiintyy uutta, pitkittynyttä tai pahentunutta hengenahdistusta, se tulee tutkia tarkoin, ja jos potilas ei siedä Possia-valmistettä, hoito tulee lopettaa.

Kreatiniinin kohoaminen

Kreatiniinitasot voivat kohota Possia-hoidon aikana (ks. kohta 4.8). Mekanismia ei ole täysin selvitetty. Munuaistoiminta on tutkittava yhden kuukauden päästä sekä tämän jälkeen tavanomaisten hoitotoimenpiteiden mukaisesti. Erityistä huomiota tulee kiinnittää ≥ 75 -vuotiaisiin potilaisiin; potilaisiin, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, sekä samanaikaista angiotensiinireseptorisaalpaajahoitoa saaviin potilaisiin.

Virtsahapon kohoaminen

PLATO-tutkimuksessa tikagreloria saaneilla potilailla oli suurempi hyperurikemian riski kuin potilailla, jotka saivat klopidoogreelia (ks. kohta 4.8). Varovaisuutta on noudatettava tikagrelorin käytössä potilaille, joilla on aiemmin ollut hyperurikemia tai kihtiarttriitti. Tikagrelorin käyttöä ei suositella varovaisuussyistä potilaille, joilla on virtsahapponefropatia.

Muuta

Koska PLATO-tutkimuksessa havaittiin riippuvuussuhde ASA-ylläpitoannoksen ja tikagrelorin suhteellisen tehon välillä (klopidoogreeliin verrattuna), Possia-valmisteiden käyttöä ei suositella samanaikaisesti suuren ASA-ylläpitoannoksen (> 300 mg) kanssa (ks. kohta 5.1).

Possia-valmisteiden käyttö samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4-estäjien (esim. ketokonatsolin, klaritromysiinin, nefatsodonin, ritonaviirin ja atatsanaviirin) on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Samanaikainen käyttö voi lisätä huomattavasti Possia-altistusta (ks. kohta 4.5).

Tikagrelorin samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A4-indusorien (esim. rifampisiinin, deksametasonin, fenytoiinin, karbamatsepiinin ja fenobarbitaalin) kanssa ei suositella, sillä se voi alentaa tikagrelorin altistusta ja tehoa (ks. kohta 4.5).

Possia-valmisteiden ja kapean terapeuttisen indeksin CYP3A4-substraattien (esim. sisapridin ja torajyväalkaloidien) samanaikaista käyttöä ei suositella, sillä tikagrelori voi lisätä näiden lääkeaineiden altistusta (ks. kohta 4.5). Possia-valmisteiden samanaikaista käyttöä yli 40 mg:n simvastatiini- tai lovastatiiniannosten kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Tarkka kliininen ja laboratorioseuranta on suositeltavaa silloin, kun digoksiinia annetaan samanaikaisesti Possia-valmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Tietoa ei ole saatavilla Possia-valmisteiden samanaikaisesta käytöstä tikagrelorin altistusta mahdollisesti lisäävien, voimakkaiden P-glykoproteiinin estäjien (esim. verapamiilin, kinidiinin ja syklosporiinin) kanssa. Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, siinä on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tikagrelori on ensisijassa CYP3A4-substraatti ja heikko CYP3A4-estäjä. Tikagrelori on myös P-gp:n substraatti ja heikko P-gp:n estäjä, ja se voi lisätä P-gp:n substraattien altistusta.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Possia-valmisteiden tehoon

CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituvat lääkevalmisteet
CYP3A4-estäjät

- Voimakkaat CYP3A4-estäjät: ketokonatsolin samanaikainen käyttö tikagrelorin kanssa nosti tikagrelorin C_{max} -arvon 2,4-kertaiseksi ja AUC-arvon 7,3-kertaiseksi. Aktiivisen metaboliitin C_{max} -arvo aleni 89 % ja AUC-arvo 56 %. Muilla voimakkailta CYP3A4-estäjillä (esim. klaritromysiinillä, nefatsodonilla, ritonaviirilla ja atatsanaviirilla) oletetaan olevan samanlainen vaikutus, ja siksi niiden samanaikainen käyttö Possia-valmisteiden kanssa on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

- Kohtalaiset CYP3A4-estäjät: diltiatseemin samanaikainen käyttö tikagrelorin kanssa nosti tikagrelorin C_{\max} -arvoa 69 % ja AUC-arvon 2,7-kertaiseksi. Aktiivisen metaboliitin C_{\max} -arvo aleni 38 % ja AUC-arvo pysyi muuttumattomana. Tikagrelori ei vaikuttanut diltiatseemin pitoisuuksiin plasmassa. Myös muilla kohtalaisilla CYP3A4-estäjillä (esim. amprenaviirilla, aprepitantilla, erytromysiinillä ja flukonatsolilla) voidaan odottaa olevan samanlainen vaikutus, ja niitä voidaan käyttää samanaikaisesti Possia-hoidon kanssa.

CYP3A4-indusioijat

Rifampisiin käyttö samanaikaisesti tikagrelorin kanssa alensi tikagrelorin C_{\max} -arvoa 73 % ja AUC-arvoa 86 %. Aktiivisen metaboliitin C_{\max} pysyi muuttumattomana ja AUC aleni 46 %. Myös muiden CYP3A-indusioijien (esim. deksametasonin, fenytoiinin, karbamatsepiinin ja fenobarbitaalin) oletetaan alentavan Possia-altistusta. Tikagrelorin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A-indusioijien kanssa voi alentaa tikagrelorin altistusta ja tehoa (ks. kohta 4.4).

Muut

Kliinisen farmakologian yhteisvaikutustutkimukset osoittivat, että tikagrelorin samanaikainen käyttö hepariinin, enoksapariinin ja asetyylilisilyylihapon tai desmopressiinin kanssa ei vaikuttanut tikagrelorin farmakokinetiikkaan tai sen aktiiviseen metaboliittiin eikä ADP-välitteeseen trombosyyttien aggregaatioon verrattuna yksinään käytettyyn tikagreloriin. Jos hemostaasiin vaikuttavien lääkevalmisteiden käyttö on kliinisesti aiheellista, varovaisuutta tulee noudattaa niiden käytössä Possia-valmisteen kanssa (ks. kohta 4.4).

Tietoa ei ole saatavilla Possia-valmisteen samanaikaisesta käytöstä tikagreloriantistusta mahdollisesti lisäävien, voimakkaiden P-gp:n estäjien (esim. verapamiilin, kinidiinin ja syklosporiinin) kanssa. Jos samanaikainen käyttö on kliinisesti aiheellista, siinä on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Possia-valmisteen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituvat lääkevalmisteet

- *Simvastatiini:* tikagrelorin samanaikainen käyttö simvastatiinin kanssa nosti simvastatiinin C_{\max} -arvoa 81 % ja AUC-arvoa 56 % sekä simvastatiinihapon C_{\max} -arvoa 64 % ja AUC-arvoa 52 % joidenkin yksittäisten nousujen ollessa 2-3-kertaisia. Tikagrelorin samanaikainen käyttö yli 40 mg:n simvastatiinin vuorokausiannoksien kanssa voi aiheuttaa simvastatiinin haittavaikutuksia, ja haittavaikutusten vakavuus tulee punnita tarkoin hoidon mahdollisiin hyötyihin verrattuna. Simvastatiini ei vaikuttanut tikagrelorin pitoisuuksiin plasmassa. Possia-valmisteella voi olla samanlainen vaikutus lovastatiiniin. Possia-valmisteen samanaikaista käyttöä yli 40 mg:n simvastatiini- tai lovastatiiniannosten kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).
- *Atorvastatiini:* atorvastatiinin ja tikagrelorin samanaikainen käyttö nosti atorvastatiinihapon C_{\max} -arvoa 23 % ja AUC-arvoa 36 %. Samanlaiset AUC- ja C_{\max} -arvojen nousut havaittiin kaikilla atorvastatiinihapon metaboliiteilla. Näitä nousuja ei pidetä kliinisesti merkitsevinä.
- Samanlaista vaikutusta muihin CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituviin statiineihin ei voida sulkea pois. PLATO-tutkimuksessa tikagreloria saaneista potilaista 93 % käytti useita erilaisia statiineja eikä statiinien turvallisuus aiheuttanut ongelmaa kyseisessä PLATO-lohossa.

Tikagrelori on heikko CYP3A4-estäjä. Possia-valmisteen ja kapean terapeuttisen indeksin CYP3A4-substraattien (esim. sisapridin ja torajyväalkaloidien) samanaikaista käyttöä ei suositella, sillä tikagrelori voi lisätä näiden lääkeaineiden altistusta (ks. kohta 4.4).

CYP2C9-entsyymin välityksellä metaboloituvat lääkevalmisteet

Possia-valmisteen samanaikainen käyttö tolbutamidin kanssa ei muuttanut kummankaan valmisteen pitoisuuksia plasmassa, mikä viittaa siihen, että tikagrelori ei ole CYP2C9-estäjä eikä se siis todennäköisesti muuta CYP2C9-entsyymin välityksellä tapahtuvaa varfariinin ja tolbutamidin kaltaisten valmisteiden metaboliaa.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Possia-valmisteen samanaikainen käyttö levonorgestreelin ja etinyyliestradiolin kanssa lisää etinyyliestradiolialtistusta noin 20 %, mutta ei muuta levonorgestreelin farmakokinetiikkaa. Levonorgestreelin ja etinyyliestradiolin samanaikaisella käytöllä Possia-valmisteen kanssa ei odoteta olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden tehoon.

P-glykoproteiinin (P-gp:n) substraatit (mukaan lukien digoksiini ja siklosporiini)

Possia-valmisteen samanaikainen käyttö nosti digoksiinin C_{max} -arvoa 75 % ja AUC-arvoa 28 %. Kun samanaikaisesti käytettiin tikagreloria, keskimääräiset alimmat digoksiinipitoisuudet lisääntyivät noin 30 % joidenkin yksittäisten maksimilisäysten ollessa kaksinkertaisia. Tikagrelorin ja sen aktiivisen metaboliitin C_{max} - ja AUC-arvot eivät muuttuneet digoksiinin käytön yhteydessä. Siksi kliinistä ja/tai laboratorioseurantaa suositellaan, jos p-glykoproteiinista riippuvaisia valmisteita kuten digoksiinia tai siklosporiinia, joiden terapeutinen indeksi on kapea, käytetään samanaikaisesti Possia-valmisteen kanssa (ks. kohta 4.4).

Muu samanaikainen hoito

Lääkevalmisteet, joiden tiedetään aiheuttavan bradykardiaa

Johtuen havainnoista lähinnä asyptomaattisista tauoista kammioiden supistumisesta ja bradykardiasta varovaisuutta on syytä noudattaa annettaessa Possia-valmistetta samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan bradykardiaa (ks. kohta 4.4). PLATO-tutkimuksessa ei kuitenkaan havaittu kliinisesti merkitseviä haitallisia vaikutuksia yhden tai useamman sellaisen lääkevalmisteen samanaikaisen käytön jälkeen, jonka tiedetään aiheuttavan bradykardiaa (PLATO-potilailla käytössä esim. beetasalpaajat 96 %, kalsiuminestäjät (kuten diltiatseemi ja verapamiili) 33 % sekä digoksiini 4 %).

PLATO-tutkimuksessa Possia-valmistetta annettiin pitkäaikaisesti asetyylilisäylyhapon (ASA), protonipumpun estäjien, statiinien, beetasalpaajien, angiotensiinikonvertaasin estäjien ja angiotensiinireseptorin salpaajien kanssa liitännäissairauksiin tarpeen mukaan sekä lyhytaikaisesti hepariinin, pienimolekyylisen hepariinin ja laskimon annettavien GpIIb/IIIa-estäjien kanssa (ks. kohta 5.1). Merkkejä kliinisesti merkitsevistä haitallisista yhteisvaikutuksista ei havaittu näiden valmisteiden kanssa.

Possia-valmisteen samanaikaisella käytöllä hepariinin, enoksapariinin tai desmopressiinin kanssa ei ollut vaikutusta aktivoitun partiaalisen tromboplastiiniajan (aPTT), aktivoitun hyytymisajan (ACT) eikä tekijä Xa:n määrityksiin. Varovaisuutta on mahdollisten farmakodynaamisten yhteisvaikutusten vuoksi kuitenkin syytä noudattaa Possia-valmisteen samanaikaisessa käytössä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään vaikuttavan hemostaasiin (ks. kohta 4.4).

Koska ihoverenvuotoja on raportoitu SSRI-lääkkeiden (esim. paroksetiinin, sertraliinin ja sitalopraamin) käytön yhteydessä, varovaisuutta on syytä noudattaa annettaessa SSRI-lääkkeitä Possia-valmisteen kanssa, sillä se voi lisätä verenvuotoriskiä.

4.6 Fertiliteetti, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee käyttää tarkoituksenmukaista ehkäisymenetelmää Possia-hoidon aikana raskauden ehkäisemiseksi.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja tikagrelorin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Possia-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

Olemassa olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet tikagrelorin ja sen aktiivisen metaboliitin erittyvän maitoon (ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko

Possia-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa tikagrelorilla ei ollut vaikutusta uroksen tai naaraan hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Possia-valmisteen käytöllä ei todennäköisesti ole lainkaan tai juuri lainkaan vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Possia-valmisteen turvallisuutta arvioitiin potilailla, joilla oli akuutti koronaarioireyhtymä (UA, NSTEMI ja STEMI), laajassa faasin III avaintutkimuksessa (PLATO eli PLATTet Irradiation and Patient Outcomes, jossa oli mukana 18 624 potilasta), jossa Possia-valmistetta saavia potilaita (180 mg:n latausannos ja 90 mg:n ylläpitoannos kaksi kertaa vuorokaudessa) verrattiin klopidogreelia saaviin potilaisiin (300-600 mg:n latausannos ja 75 mg:n ylläpitoannos kerran vuorokaudessa). Molemmat annettiin yhdessä asetyylisalisyylihapon (ASA) ja muiden tavanomaisten hoitojen kanssa.

Tikagrelorilla hoidetuilla potilailla yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat hengenahdistus, ruhjevammat ja nenäverenvuoto, joita esiintyi useammin kuin klopidogreelihoitoryhmässä.

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Alla lueteltuja haittavaikutuksia on havaittu Possia-tutkimuksissa (taulukko 1).

Haittavaikutukset on lueteltu yleisyyden ja elinjärjestelmäluokituksen mukaan. Haittavaikutusten yleisyys on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riittä arviointiin).

Taulukko 1 Haittavaikutukset yleisyys- ja elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti		
Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Elinjärjestelmä		
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsenus</i>		
		Hyperurikemia ^a
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		
		Sekavuustila
<i>Hermosto</i>		
	Kallonsisäinen verenvuoto ^b , heittehuimaus, päänsärky	Parestesia
<i>Silmät</i>		
	Silmän (silmänsisäinen, sidekalvon tai verkkokalvon) verenvuoto	
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>		
		Korvan verenvuoto, huimaus
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		
Hengenahdistus ^c , nenäverenvuoto	Veriyskä	
<i>Ruuansulatuselimistö</i>		
Maha-suolikanavan verenvuoto ^d	Hematemeesi, maha- suolikanavan haavauman	Vatsakalvontakainen verenvuoto, ummetus

Taulukko 1 Haittavaikutukset yleisyys- ja elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti		
Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
	verenvuoto ^c , pukamavuoto, gastriitti, suun verenvuoto (mukaan lukien ikenien verenvuoto), oksentelu, ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, dyspepsia	
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>		
Ihonalaiskudoksen tai ihon verenvuoto ^f , ruhjevammat ^g	Ihottuma, kutina	
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		
		Hemartroosi [#]
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>		
	Virtsateiden verenvuoto ^h	
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>		
	Emätinverenvuoto (mukaan lukien metrorragia)	
<i>Tutkimukset</i>		
		Kohonnut veren kreatiniini
<i>Vammat ja myrkytykset</i>		
Toimenpidealueen verenvuoto ⁱ	Toimenpiteen jälkeinen verenvuoto, verenvuoto	Haavan verenvuoto, traumaattinen verenvuoto
<i>Immuuni-järjestelmä</i>		
	Yliherkkyys, angioedeema mukaan lukien	

Taulukkoon on koottu yhteen useita samankaltaisia haittavaikutustermejä, ja niihin sisältyvät seuraavat lääketieteelliset termit:

- ^a Hyperurikemia, kohonnut veren virtsahappo
- ^b Aivoverenvuoto, kallonsisäinen verenvuoto, verenvuodon aiheuttama aivohalvaus
- ^c Hengenahdistus, hengenahdistus rasituksen yhteydessä, hengenahdistus levossa, yöllinen hengenahdistus
- ^d Maha-suolikanavan verenvuoto, peräsuoliverenvuoto, suoliverenvuoto, meleena, piilevä veri
- ^e Maha-suolikanavan haavaumien verenvuoto, mahahaavan verenvuoto, pohjukaissuolihaavan verenvuoto, peptisen haavan verenvuoto
- ^f Ihonalaiskudoksen hematooma, ihoverenvuoto, ihonalaiskudoksen verenvuoto, petekia
- ^g Kontuusio, hematooma, mustelma, lisääntynyt mustelmataipumus, traumaattinen hematooma
- ^h Hematuria, verta virtsassa, virtsateiden verenvuoto
- ⁱ Verisuonen pistokohdan verenvuoto, verisuonen pistokohdan hematooma, injektio kohdan verenvuoto, punktiokohdan verenvuoto, katetrointikohdan verenvuoto
- [#] Hemartroosia ei raportoitu PLATO-tutkimuksen tikagreloriryhmässä (n=9235). Yleisyys on laskettu käyttämällä piste-estimaatin 95 %:n luottamusvälin ylärajaa (perustuu 3/X-kaavaan, jossa X on koko otoksen koko eli 9235); tästä saadaan 3/9235 eli yleisyysluokka "harvinainen".

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Verenvuoto

PLATO-tutkimuksessa esiintyneiden verenvuotojen kokonaistulokset on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2. Verenvuotojen Kaplan-Meier-estimaatti hoitoryhmittäin

	Possia (%/vuosi) N=9235	Klopidogreeli (%/vuosi) N=9186	p-arvo
PLATO kaikki merkittävät	11,6	11,2	0,4336
PLATO merkittävät kuolemaan johtavat/hengenvaaralliset	5,8	5,8	0,6988
Muut kuin ohitusleikkaukseen liittyvät PLATO merkittävät	4,5	3,8	0,0264
Muut kuin toimenpiteisiin liittyvät PLATO merkittävät	3,1	2,3	0,0058
PLATO kaikki merkittävät + vähäiset	16,1	14,6	0,0084
Muut kuin toimenpiteisiin liittyvät PLATO merkittävät + vähäiset	5,9	4,3	< 0,0001
TIMI merkittävät	7,9	7,7	0,5669
TIMI merkittävät + vähäiset	11,4	10,9	0,3272

Verenvuotoluokitus:

Merkittävä kuolemaan johtava/hengenvaarallinen verenvuoto: Kliinisesti ilmeinen verenvuoto, jossa hemoglobiini laskee > 50 g/l tai jonka vuoksi siirretään ≥ 4 punasoluyksikköä; kuolemaan johtava verenvuoto; kallonsisäinen verenvuoto; intraperikardiaalinen verenvuoto, jonka yhteydessä esiintyy sydämen tamponaatio; verenpainetta nostavia lääkkeitä tai kirurgista toimenpidettä vaativaa hypovoleeminen sokki tai vakava hypotensio.

Muu merkittävä verenvuoto: Kliinisesti ilmeinen verenvuoto, jossa hemoglobiini laskee 30-50 g/l tai jonka vuoksi siirretään 2-3 punasoluyksikköä, tai merkitsevästi vammauttava verenvuoto.

Vähäinen verenvuoto: Verenvuodon pysäyttäminen tai hoito vaatii lääkinnällistä toimenpidettä.

TIMI merkittävä -verenvuoto: Kliinisesti ilmeinen verenvuoto, jossa hemoglobiini laskee > 50 g/l, tai kallonsisäinen verenvuoto.

TIMI vähäinen -verenvuoto: Kliinisesti ilmeinen verenvuoto, jossa hemoglobiini laskee 30-50 g/l.

Possia ja klopidogreeli eivät eronneet merkittävien kuolemaan johtavien/hengenvaarallisten verenvuotojen (PLATO), kaikkien merkittävien (PLATO), "TIMI merkittävien"- tai "TIMI vähäisten"-verenvuotojen osalta (taulukko 2). PLATO-tutkimuksen mukaisia merkittäviä + vähäisiä verenvuotoja esiintyi kuitenkin enemmän tikagrelorilla kuin klopidogreelilla. PLATO-tutkimuksessa harvoilla potilailla oli kuolemaan johtavia verenvuotoja: 20 (0,2 %) tikagrelorilla ja 23 (0,3 %) klopidogreelilla (ks. kohta 4.4).

Ikä, sukupuoli, paino, rotu, maantieteellinen alue, muut samanaikaiset sairaudet, samanaikainen hoito tai potilashistoria mukaan lukien aiempi aivohalvaus tai ohimenevä aivojen iskeeminen kohtaus eivät ennakoineet yleistä tai toimenpiteeseen liittyvää PLATO-tutkimuksen mukaista merkittävää verenvuotoa. Siksi erityistä riskiryhmää ei tunnistettu missään verenvuotoryhmässä.

Ohitusleikkaukseen (CABG) liittyvä verenvuoto:

PLATO-tutkimuksessa 42 prosentilla niistä 1584 potilaasta (12 % kohortista), joille tehtiin ohitusleikkaus (CABG), esiintyi PLATO-tutkimuksen mukainen merkittävä kuolemaan johtava/hengenvaarallinen verenvuoto. Hoitoryhmien välillä ei ollut eroja. Kuolemaan johtavia ohitusleikkaukseen liittyviä verenvuotoja esiintyi kuudella potilaalla kummassakin hoitoryhmässä (ks. kohta 4.4).

Muu kuin ohitusleikkaukseen (CABG) tai toimenpiteeseen liittyvä verenvuoto: PLATO-tutkimuksen mukaisissa, muissa kuin ohitusleikkaukseen liittyvissä, merkittävissä kuolemaan johtavissa/hengenvaarallisissa verenvuodoissa ei ollut eroa Possia- ja klopidogreeliryhmien välillä, mutta luokitusten "PLATO kaikki merkittävät", "TIMI merkittävät" ja "TIMI merkittävät + vähäiset" mukaiset verenvuodot olivat yleisempiä tikagreloria käytettäessä. Kun mitään toimenpiteisiin liittyviä verenvuotoja ei otettu huomioon, verenvuotoja esiintyi vastaavasti useammin tikagreloria kuin klopidogreelia käytettäessä (taulukko 2). Hoidon keskeytys muun kuin toimenpiteeseen liittyvän verenvuodon vuoksi oli yleisempää tikagrelorilla (2,9 %) kuin klopidogreelilla (1,2 %; p<0,001).

Kallonsisäinen verenvuoto: Kallonsisäisiä verenvuotoja esiintyi tikagrelorilla (n=27 verenvuotoa 26 potilaalla, 0,3 %) enemmän kuin klopidogreelilla (n=14 verenvuotoa, 0,2 %). Näistä kuolemaan johtavia oli tikagreloria käytettäessä 11 verenvuotoa ja klopidogreelia käytettäessä yksi verenvuoto. Eroja ei havaittu kaikkien kuolemaan johtavien verenvuotojen osalta.

Hengenahdistus

Hengenahdistusta on raportoitu Possia-hoitoa saavilla potilailla. Hengenahdistushaittatapahtumia (hengenahdistusta, hengenahdistusta levossa, hengenahdistusta rasituksessa, kohtauksittaista yöllistä hengenahdistusta, yöllistä hengenahdistusta) esiintyi 13,8 %:lla tikagreloripotilaista ja 7,8 %:lla klopidogreelipotilaista. Tutkijoiden mukaan hengenahdistus oli PLATO-tutkimuksessa syy-yhteydessä hoitoon 2,2 %:lla tikagreloripotilaista ja 0,6 %:lla klopidogreelipotilaista, ja vain harvat niistä olivat vakavia (0,14 % tikagrelorilla; 0,02 % klopidogreelilla) (ks. kohta 4.4). Useimmat raportoiduista hengenahdistusoireista olivat lieviä tai kohtalaisia, ja useimmat niistä olivat hoidon alkuvaiheessa esiintyviä yksittäisiä tapauksia.

Klopidogreeliin verrattuna voi tikagrelorihoidossa potilailla, joilla on astma/ keuhkohtaumatauti, olla lisääntynyt riski kokea ei-vakavaa hengenahdistusta (tikagrelori 3,29 % vs. klopidogreeli 0,53 %) ja vakavaa hengenahdistusta (tikagrelori 0,38 % vs. klopidogreeli 0,00 %). Absoluuttinen riski oli suurempi kuin koko PLATO-populaatiossa. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä tikagreloria potilaille, joilla on anamneesissaan astma ja/tai ahtauttava keuhkosairaus (ks. kohta 4.4).

Noin 30 % hengenahdistustapahtumista meni ohi seitsemässä päivässä. PLATO-tutkimuksessa oli mukana potilaita, joilla oli lähtötilanteessa kongesttiivinen sydämen vajaatoiminta, keuhkohtaumatauti tai astma. Hengenahdistusta raportoitiin useammin näillä potilailla sekä iäkkäillä potilailla. Possia-hoitoa saavista potilaista 0,9 % keskeytti tutkimuslääkkeen käytön hengenahdistuksen vuoksi, kun klopidogreeliryhmässä heidän osuus oli 0,1 %. Hengenahdistuksen korkeampi esiintyvyys Possia-valmisteiden käytön yhteydessä ei liity uuteen tai pahenevaan sydän- tai keuhkosairauteen (ks. kohta 4.4). Possia-valmisteella ei ole vaikutusta keuhkojen toimintaan.

Tutkimukset

Kreatiniinin kohoaminen: PLATO-tutkimuksessa seerumin kreatiniinipitoisuudessa havaittiin merkittävä, yli 30 %:n nousu 25,5 %:lla tikagreloria saaneista potilaista verrattuna 21,3 %:iin klopidogreelia saaneista potilaista. Yli 50 %:n nousua havaittiin 8,3 %:lla tikagreloria saaneista potilaista verrattuna 6,7 %:iin klopidogreelia saaneista potilaista. Kreatiniinipitoisuuden yli 50 %:n nousu oli huomattavampaa yli 75-vuotiailla potilailla (tikagrelori 13,6 % vs. klopidogreeli 8,8 %), potilailla, joiden lähtötilanteessa oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (tikagrelori 17,8 % vs. klopidogreeli 12,5 %) sekä potilailla, jotka saivat samanaikaista hoitoa angiotensiinireseptorin salpaajilla (tikagrelori 11,2 % vs. klopidogreeli 7,1 %). Hoitoryhmien välillä ei näissä alaryhmissä havaittu eroja munuaisiin liittyvissä vakavissa haittavaikutuksissa ja tutkimuslääkkeen käytön keskeytykseen johtavissa haittavaikutuksissa. Kaikista raportoiduista munuaisiin liittyvistä haittavaikutuksista 4,9 % havaittiin tikagreloriryhmässä ja 3,8 % klopidogreeliryhmässä, mutta samanlainen prosenttiosuus potilaista raportoi sellaisia tapahtumia, jotka tutkijoiden mielestä olivat syy-yhteydessä hoitoon; 54 (0,6 %) tikagrelorilla ja 43 (0,5 %) klopidogreelilla.

Virtsahapon kohoaminen: PLATO-tutkimuksessa seerumin virtsahappopitoisuus nousi normaalialueen ylärajan yläpuolelle 22 %:lla tikagreloripotilaista ja 13 %:lla klopidogreelipotilaista. Keskimääräinen seerumin virtsahappopitoisuus nousi noin 15 %:lla tikagreloria saaneista potilaista ja noin 7,5 %:lla klopidogreelia saaneista potilaista. Pitoisuus laski hoidon lopettamisen jälkeen noin 7 %:iin tikagrelorilla, mutta pitoisuuden laskua ei havaittu klopidogreelilla. Hyperurikemiaa raportoitiin 0,5 % tikagrelorilla ja 0,2 % klopidogreelilla. Näistä haittavaikutuksista tutkijat katsoivat 0,05 % tikagrelorilla ja 0,02 % klopidogreelilla olevan syy-yhteydessä hoitoon. Kihtiarttriittihaittavaikutuksia raportoitiin 0,2 % tikagrelorilla ja 0,1 % klopidogreelilla. Tutkijat eivät katsoeet minkään näistä haittavaikutuksista olevan syy-yhteydessä hoitoon.

4.9 Yliannostus

Tikagrelori on hyvin siedetty aina 900 mg:n kerta-annokseen asti. Maha-suolikanavan toksisuus oli annosta rajoittava haittavaikutus yhdessä nousevilla annoksilla tehdyssä tutkimuksessa. Muita kliinisesti merkittäviä yliannostuksen yhteydessä esiintyviä haittavaikutuksia ovat hengenahdistus ja tauot kammioiden supistumisessa (ks. kohta 4.8).

Yliannostustapauksissa näiden mahdollisten haittavaikutusten esiintymistä tulee tarkkailla ja EKG-seurantaa on syytä harkita.

Possia-valmisteiden vaikutuksen kumoavaa vastalääkettä ei tunneta. Valmisteen ei odoteta olevan dialysoitavissa (ks. kohta 4.4). Yliannostuksen hoidossa tulee noudattaa tavanomaisia paikallisia hoitotoimenpiteitä. Possia-yliannostuksen odotettu vaikutus on trombosyyttien estoon liittyvä verenvuotoriskin keston pitkittyminen. Jos verenvuotoja esiintyy, asianmukaisesti tukitoimenpiteisiin tulee ryhtyä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Verihiutaleiden aggregaation estäjät lukuun ottamatta hepariinia. ATC-koodi: B01AC24.

Vaikutusmekanismi

Possia sisältää tikagreloria, joka kuuluu syklopentyylitriatsolopyrimidinien (CPTP) kemialliseen luokkaan. Ne ovat selektiivisiä adenosiinidifosfaatin (ADP) reseptorin salpaajia, jotka vaikuttavat P2Y₁₂ ADP -reseptoriin. Tämä reseptori voi estää ADP-välitteisen trombosyyttien aktivoitumisen ja aggregaation. Tikagrelori on suun kautta otettava lääkeaine, joka vaikuttaa palautuvasti verihiutaleiden P2Y₁₂ ADP -reseptoriin. Tikagrelori ei vaikuta itse ADP-sitoutumiskohtaan, mutta se vaikuttaa verihiutaleiden P2Y₁₂ ADP -reseptoriin estäen signaalitransduktion.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Vaikutuksen alkaminen

Tikagrelorin farmakologinen vaikutus alkaa nopeasti asetyylilisisylihappoa käyttävillä potilailla, joilla on stabiili sepelvaltimotauti, keskimääräisen trombosyyttien aggregaation eston (Inhibition of Platelet Aggregation = IPA) ollessa noin 41 % puolen tunnin jälkeen 180 mg:n latausannoksesta. Trombosyyttien aggregaation maksimiestovaikutus on 89 % 2-4 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta ja se pysyy yllä 2-8 tuntia. 90 %:lla potilaista lopullinen trombosyyttien aggregaation eston suuruus oli > 70 % kaksi tuntia annoksen ottamisesta.

Vaikutuksen loppuminen

Jos ohitusleikkausta suunnitellaan, tikagrelorin aiheuttama verenvuotoriski on lisääntynyt verrattuna klopidogreeliin silloin, kun hoito lopetetaan alle 96 tuntia ennen toimenpidettä.

Tiedot lääkkeiden vaihtamisesta

Kun siirytään klopidogreelistä tikagreloriin, absoluuttinen IPA nousee 26,4 %, ja kun siirytään tikagrelorista klopidogreeliin, se laskee 24,5 %. Klopidogreelistä tikagreloriin siirtyminen voidaan tehdä ilman, että antitromboottinen vaikutus keskeytyy (ks. kohta 4.2).

Kliininen teho ja turvallisuus

PLATO-tutkimukseen osallistui 18 624 potilasta, joiden epästabiliin angina pectoriksen (UA), sydäninfarktin ilman ST-nousua (NSTEMI) tai ST-nousuinfarktin (STEMI) oireet olivat alkaneet enintään 24 tuntia ennen hoitoon hakeutumista ja joita ensin hoidettiin lääkkeillä tai joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (PCI) tai ohitusleikkaus (CABG) (ks. kohta 4.1).

Yhdessä päivittäisen ASA-annoksen kanssa kaksi kertaa vuorokaudessa annettu 90 mg:n tikagreloriannos ehkäisi 75 mg:n klopidogreeliannosta paremmin tehokkuuden yhdistettyä päätetapahtumaa: sydän- ja verisuoniperäistä [CV] kuolemaa, sydäninfarktia [MI] ja aivohalvausta.

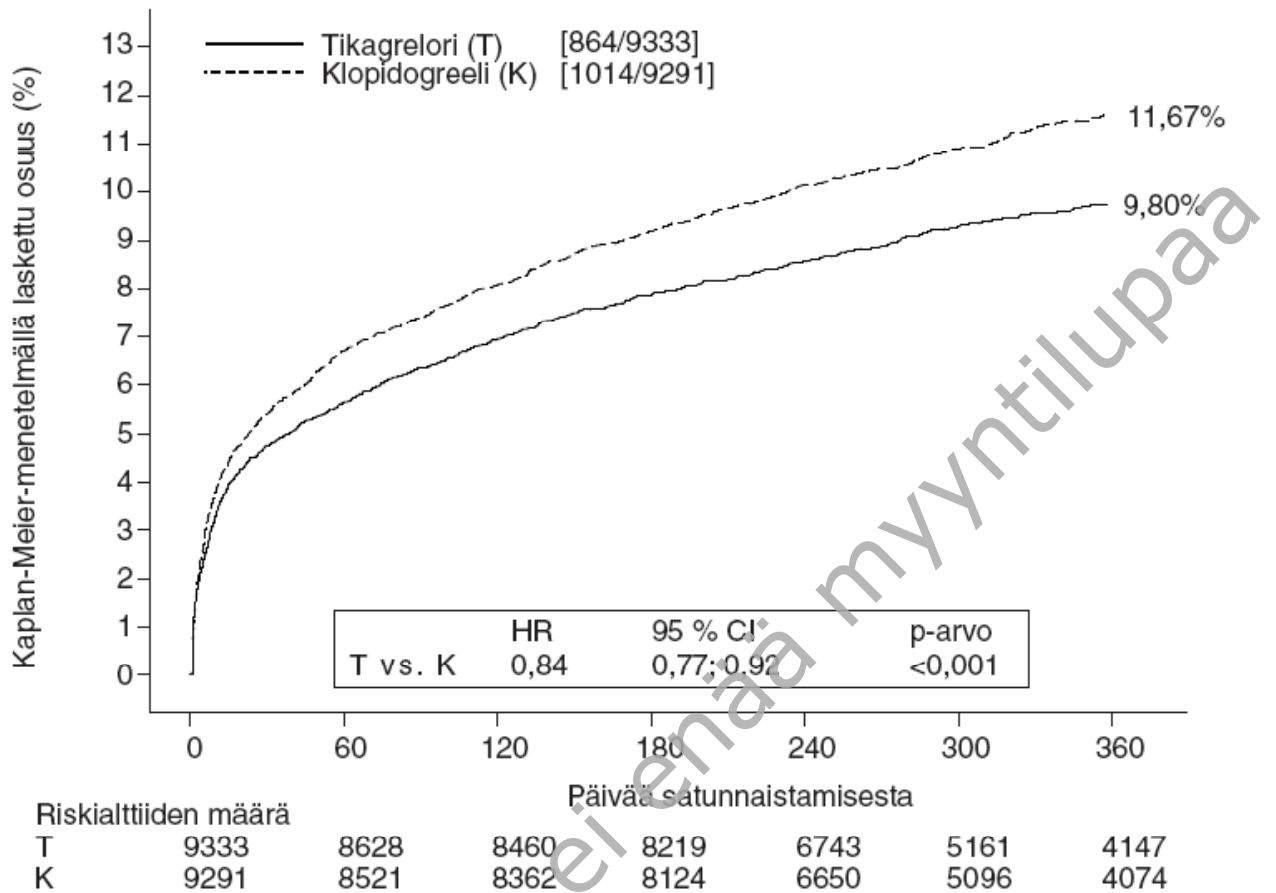
Tämä ero perustui CV-kuolemaan ja sydäninfarktiin. Potilaille annettiin 300 mg:n latausannos klopidoorelia (600 mg:n annos mahdollinen, jos potilaalle tehtiin PCI-toimenpide) tai 180 mg:aa tikagreloria.

Tämä tulos ilmeni varhaisessa vaiheessa (absoluuttisen riskin vähenemä [ARR] 0,6 % ja suhteellisen riskin vähenemä [RRR] 12 % 30 päivän kohdalla) ja 12 kuukauden pysyvä hoitovaikutus antoi 1,9 %:n vuosittaisen absoluuttisen riskin vähenemän ja 16 %:n suhteellisen riskin vähenemän. Tämä viittaa siihen, että on tarkoituksenmukaista hoitaa potilaita tikagrelorilla 12 kuukauteen saakka (ks. kohta 4.2). 54 ACS-potilaan hoito tikagrelorilla klopidoorelin sijasta estää yhden aterotromboottisen tapahtuman; 91 potilaan hoito estää yhden CV-kuoleman (ks. kuva 1 ja taulukko 3).

Tikagrelorin suotuisampi hoitovaikutus klopidooreliin verrattuna näyttää olevan yhdenmukainen monissa alaryhmissä mukaan lukien paino; sukupuoli; sairaushistoriassa diabetes mellitus, ohimenevä iskeeminen kohtaus tai aivohalvaus, johon ei liity verenvuotoa, tai revaskularisaatio; samanaikaisten hoitojen käyttö mukaan lukien hepariinit, GpIIb/IIIa-estäjät ja protonipumpun estäjät (ks. kohta 4.5); lopullinen indeksitapahtuman diagnoosi (STEMI, NSTEMI tai UA); sekä satunnaistamisen aikaan potilaalle aiottu hoito (invasiivinen tai lääkehoito).

Heikosti merkitsevä alueellinen hoitovaikutus havaittiin, minkä mukaan ensisijaisen päätetapahtuman riskisuhde (HR) oli tikagrelorilla suotuisampi muualla kuin Pohjois-Amerikassa, kun taas riskisuhde klopidoorelilla oli suotuisampi Pohjois-Amerikassa, joka edusti noin 10 % koko tutkittavien ryhmästä (vaikutuksen p-arvo=0,045). Eksploratiiviset analyysit viittaavat mahdolliseen yhteyteen ASA-annoksen suuruuden kanssa niin, että tikagrelorin tehon heikentymistä havaittiin käytettäessä tikagreloria kasvavien ASA-annosten kanssa. Possia-valmisteen kanssa käytettävät kroonisten päivittäisten ASA-annosten tulisi olla 75-150 mg (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kuvassa 1 esitetään riskin arviointi minkä tahansa yhdistettyyn päätetapahtumaan kuuluvan tapahtuman ensiesiintymiselle.



Kuva 1 – Ensimmäiseen CV-kuolemaan, sydäninfarktiin ja aivohalvaukseen kulunut aika (PLATO)

Possia vähensi ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman esiintymistä klopidooreeliin verrattuna sekä UA/NSTEMI- että STEMI-ryhmissä (taulukko 3).

Taulukko 3 – PLATO-tutkimuksen päätetapahtumat

	Possia (% potilaat, joilla tapahtuma) N=9333	Klopidooreeli (% potilaat, joilla tapahtuma) N=9291	ARR ^a (%/v)	RRR ^a (%) (95 % CI)	p-arvo
CV-kuolema, MI (paitsi oireeton) tai aivohalvaus	9,3	10,9	1,9	16 (8; 23)	0,0003
Invasiivinen noitoaikomus	8,5	10,0	1,7	16 (6; 25)	0,0025
Lääkehoitoaikomus	11,3	13,2	2,3	15 (0,3; 27)	0,0444 ^d
CV-kuolema	3,8	4,8	1,1	21 (9; 31)	0,0013
MI (paitsi oireeton) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5; 25)	0,0045
Aivohalvaus	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52; 9)	0,2249
Kuolema mistä tahansa syystä, MI (paitsi oireeton) tai aivohalvaus	9,7	11,5	2,1	16 (8; 23)	0,0001
CV-kuolema, MI (kaikki), aivohalvaus, SRI, RI, TIA	13,8	15,7	2,1	12 (5; 19)	0,0006

tai muu ATE ^c					
Kuolema mistä tahansa syystä	4,3	5,4	1,4	22 (11; 31)	0,0003 ^d
Selvä stenttitromboosi	1,2	1,7	0,6	32 (8; 49)	0,0123 ^d

^a ARR = absoluuttisen riskin vähenemä; RRR = suhteellisen riskin vähenemä = (1-riskisuhde) x 100 %. Negatiivinen RRR osoittaa suhteellisen riskin lisäästä.

^b Oireeton sydäninfarkti suljettu pois.

^c SRI = vakava uusiutuva iskemia; RI = uusiutuva iskemia; TIA = ohimenevä aivojen iskeeminen kohtaus; ATE = valtimotukostapahtuma. "MI (kaikki)" sisältää oireettoman sydäninfarktin (tapahtuman päivämäärä on päivämäärä, jolloin havaittu).

^d Nimellinen merkitsevyysarvo; kaikki muut ovat muodollisesti tilastollisesti merkitseviä ennalta määritetyn hierarkkisen testauksen perusteella.

Holter-liittäntutkimus

Holter-monitorointeja tehtiin lähes 3000 potilaan alaryhmässä, jotta voitiin tutkia PLATO-tutkimusten aikaisten kammioiden supistumisen taukojen ja muiden arytmiaepisodien esiintymistä. Noin 2000 potilaalla monitorointi tehtiin sekä ACS-sairauden akuutin vaiheen aikana että yhden kuukauden päästä siitä. Ensisijainen kiinnostava muuttuja oli ≥ 3 sekunnin pituisten tauko kammioiden supistumisessa. Tauko kammioiden supistumisessa esiintyi akuutin vaiheen aikana useammalla tikagreloripotilaalla (6,0 %:lla) klopidogreeliin (3,5 %:lla) verrattuna. Yhden kuukauden päästä taukoja kammioiden supistumisessa esiintyi 2,2 %:lla Possia-potilaista ja 1,6 %:lla klopidogreelipotilaista (ks. kohta 4.4). Taukojen lisääntyminen kammioiden supistumisessa ACS-sairauden akuutissa vaiheessa oli huomattavampaa tikagreloripotilailla, joilla oli anamneesissaan sydämen vajaatoiminta (9,2 % vs. 5,4 % tikagreloripotilaat, joilla ei ollut sydämen vajaatoimintaa; vastaavat luvut klopidogreelipotilailla: 4,0 % vs. 3,6 %). Tätä epätasapainoa ei ilmennyt yhden kuukauden kohdalla: 2,0 % tikagreloripotilaat, joilla oli anamneesissaan sydämen vajaatoiminta vs. 2,1 % tikagreloripotilaat, joilla ei ollut sydämen vajaatoimintaa; vastaavat luvut klopidogreelilla: 3,8 % vs. 2,1 %. Tähän epätasapainoon ei liittynyt haitallisia kliinisiä seuraamuksia (mukaan lukien sydämentahdistinten asennukset) tässä potilasryhmässä.

PLATO-tutkimuksen geneettinen liittäntutkimus

PLATO-tutkimuksessa tehdyllä 10 285 potilaan CYP2C19- ja ABCB1-genotyypityksellä havaittiin yhteys genotyypiryhmien ja PLATO-tulosten välillä. Potilaan CYP2C19- tai ABCB1-genotyypillä ei ollut merkitsevää vaikutusta tikagrelorin suotuisampaan vaikutukseen klopidogreeliin verrattuna merkittävien CV-tapahtumien ehkäisyssä. PLATO-tutkimuksen merkittävät verenvuodot eivät eronneet CYP2C19- tai ABCB1-genotyypistä huolimatta tikagrelorin ja klopidogreelin välillä, mikä on yhdenmukainen koko PLATO-tutkimuksen kanssa. Klopidogreeliin verrattuna PLATO-tutkimuksen mukaisten, muiden kuin ohitusleikkaukseen liittyvien merkittävien verenvuotojen esiintyvyys lisääntyi tikagreloria käytettäessä potilailla, joilla oli yksi tai useampi toimimattomaan CYP2C19-proteiiniin johtava alleeli ("loss of function" -alleeli), mutta potilailla, joilla ei ollut tätä entsyymien inaktivoitumiseen johtavaa alleelia, esiintyvyys oli samanlainen kuin klopidogreelilla.

Tehon ja turvallisuuden yhdistetyt päätetapahtumat yhdessä

Tehon ja turvallisuuden yhdistetyt päätetapahtumat yhdessä (CV-kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus tai PLATO-tutkimuksen mukaiset "kaikki merkittävät" -verenvuodot) viittaavat siihen, että 12 kuukauden ajanjaksolla ACS-sairauden diagnoosin ja akuutin vaiheen jälkeen ilmenevät merkittävät verenvuototapahtumat eivät kumoa Possia-valmisteen tehokkuushyötyä klopidogreeliin verrattuna (ARR 1,4 %, RRR 8 %, HR 0,92; p=0,0257).

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustuloksia Possia-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa hyväksytyssä käyttöaiheessa (ks. kohta 4.2 ja 5.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Tikagrelorin farmakokinetiikka on lineaarinen, ja altistus tikagrelorille ja sen aktiiviselle metaboliitille (AR-C124910XX) on 1260 mg:aan asti suunnilleen suhteessa annokseen.

Imeytyminen

Tikagrelorin imeytyminen on nopeaa t_{\max} -arvon mediaanin ollessa noin 1,5 tuntia. Pääasiallisen veressä kiertävän (myöskin aktiivisen) metaboliitin AR-C124910XX:n muodostuminen tikagrelorista on nopeaa t_{\max} -arvon mediaanin ollessa noin 2,5 tuntia. Kun tikagreloria annetaan 90 mg suun kautta paaston jälkeen, C_{\max} on 529 ng/ml ja AUC 3451 ng*h/ml. Metaboliitti-/kanta-aine-suhteet ovat 0,28 (C_{\max}) ja 0,42 (AUC).

Tikagrelorin keskimääräisen absoluuttisen hyötyosuuden arvioitiin olevan 36 %. Rasvapitoisen aterian nauttiminen nosti tikagrelorin AUC-arvoa 21 % ja alensi aktiivisen metaboliitin C_{\max} -arvoa 22 %, mutta sillä ei ollut vaikutusta tikagrelorin C_{\max} -arvoon eikä aktiivisen metaboliitin AUC-arvoon. Näiden pienten muutosten kliininen merkitys on vähäinen, ja siksi tikagreloria voidaan antaa ruoan kanssa tai ilman. Tikagrelori ja sen aktiivinen metaboliitti ovat P-gp:n substraatteja.

Jakautuminen

Tikagrelorin vakaan tilan jakautumistilavuus on 87,5 litraa. Tikagrelori ja sen aktiivinen metaboliitti sitoutuvat voimakkaasti ihmisen plasman proteiineihin (> 99,0 %).

Biotransformaatio

CYP3A4 on tärkein tikagrelorin metaboliasta ja aktiivisen metaboliitin muodostumisesta vastaava entsyymi, ja niiden yhteisvaikutukset muiden CYP3A-substraattien kanssa vaihtelee aktivaatiosta estoon.

Tikagrelorin päämetaboliitti on aktiivinen AR-C124910XX, joka sitoutuu verihytaleiden P2Y₁₂ ADP-reseptoriin *in vitro*. Systeeminen altistus aktiiviselle metaboliitille on noin 30-40 % tikagrelorilla saadusta altistuksesta.

Eliminaatio

Tikagrelorin pääasiallinen eliminaatioreitti on maksametabolia. Kun annetaan radioaktiivisesti merkittyä tikagreloria, radioaktiivisuudesta erittyy keskimäärin noin 84 % (57,8 % ulosteeseen, 26,5 % virtsaan). Sekä tikagrelorista että sen aktiivisesta metaboliitista erittyi virtsaan alle 1 % annoksesta. Aktiivisen metaboliitin pääasiallinen eliminaatioreitti on mitä todennäköisimmin sappieritys. Tikagrelorin keskimääräinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli noin 7 tuntia ja aktiivisen metaboliitin 8,5 tuntia.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä ACS-potilailla (≥ 75 -vuotiaat) havaittiin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä nuorempiin potilaisiin verrattuna korkeammat tikagrelorin (C_{\max} ja AUC: noin 25 %) ja aktiivisen metaboliitin altistukset. Näitä eroja ei pidetä kliinisesti merkitsevinä (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Tikagreloria ei ole tutkittu pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohta 4.2 ja 5.1).

Sukupuoli

Naisilla havaittiin miehiin verrattuna korkeammat tikagrelorin ja aktiivisen metaboliitin altistukset. Näitä eroja ei pidetä kliinisesti merkitsevinä.

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tikagrelorin ja sen aktiivisen metaboliitin altistukset olivat noin 20 % alhaisempia kuin potilailla, joiden munuaistoiminta oli normaali (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Terveiden tutkittavien verrokkiryhmään verrattuna tikagrelorin C_{\max} oli 12 % ja AUC 23 % korkeampi potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Tikagreloria ei ole tutkittu potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, ja siksi sen käyttö on vasta-aiheista näille potilaille (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Etninen tausta

Aasialaista syntyperää olevilla potilailla on 39 % korkeampi keskimääräinen hyötyosuus verrattuna valkoihoisiin potilaisiin. Itsensä mustaihoisiksi määritelleillä potilailla tikagrelorin hyötyosuus oli 18 % alhaisempi kuin valkoihoisilla potilailla. Kliinisissä farmakologiatutkimuksissa tikagreloriantistus (C_{\max} ja AUC) oli japanilaisilla tutkittavilla noin 40 % (20 % painoon suhteuttamisen jälkeen) korkeampi kuin valkoihoisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tikagrelorin ja sen päämetaboliitin prekliiniset tiedot eivät osoita liiallista haittavaikutusriskiä ihmisillä käytettynä. Tiedot perustuvat turvallisuutta, farmakologiaa, kerta- ja toistuvaannosten toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tuloksiin.

Maha-suolikanavan ärsytystä havaittiin useilla eläinlajeilla kliinisesti merkittävillä altistustasoilla (ks. kohta 4.8).

Naarasrotilla suuret tikagreloriannokset lisäsivät kohdun kasvainten (adenokarsinoomien) ja maksa-adenoomien esiintymistä. On todennäköistä, että kohdun kasvaimia aiheuttava mekanismi johtuu hormoniepätasapainosta, joka voi aiheuttaa kasvaimia rotilla. On todennäköistä, että maksa-adenoomia aiheuttava mekanismi johtuu jyrksijöille tyypillisestä maksan entsyymi-induktiosta. Siksi karsinogeenisuushavainnoilla ei todennäköisesti ole merkitystä ihmisille.

Vähäisiä kehityspoikkeamia havaittiin rotilla, kun käytettiin emolle toksista annosta (turvamarginaali 5,1). Kaneilla havaittiin vähäistä maksan ja luuston kehityksen viivästymistä sellaisilla sikiöillä, joiden emoille annettiin korkeita annoksia, vaikka annokset eivät osoittautuneet emolle toksisiksi (turvamarginaali 4,5).

Rotilla ja kaneilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta mukaan lukien lievästi vähäisempää emon painonnousua sekä vastasyntyneiden poikasten elinkyvyn heikkenemistä, syntymäpainon laskua ja kasvun viivästymistä. Tikagrelori aiheutti epäsäännöllisiä kiimasyklejä (pääasiassa pidentyneitä syklejä) naarasrotilla, mutta se ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien yleiseen hedelmällisyyteen. Farmakokineettiset tutkimukset radioaktiivisesti merkityllä tikagrelorilla ovat osoittaneet, että kanta-ainetta ja sen metaboliitteja erittyi rottien maitoon (ks. kohta 4.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletoidin

Mannitoli (E 421)

Kalsiumvetyfosfaatti

Magnesiumstearaatti (E 470b)

Natriumtärkkelysglykolaatti

Hydroksipropyyliselluloosa (E 463)

Tabletin päällys

Talkki

Titaanidioksidi (E 171)

Keltainen rautaoksidi (E 172)

Polyetyleeniglykoli 400

Hypromelloosi (E 464)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

- 10 tablettia sisältävä läpinäkyvä PVC-PVDC/Al-läpipainopakkaus (jossa aurinko-/kuu-symboli) 60 tablettin (kuuden läpipainopakkauksen) ja 180 tablettin (18 läpipainopakkauksen) pahvirasioissa.
- 14 tablettia sisältävä, viikonpäivillä merkitty läpinäkyvä PVC-PVDC/Al-läpipainopakkaus (jossa aurinko-/kuu-symboli) 14 tablettin (yhden läpipainopakkauksen), 56 tablettin (neljän läpipainopakkauksen) ja 168 tablettin (12 läpipainopakkauksen) pahvirasioissa.
- 10 tablettia sisältävä, perforoitu läpinäkyvä yksittäispakattu PVC-PVDC/Al-läpipainopakkaus 100x1 tablettin (10 läpipainopakkauksen) pahvirasioissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/656/001-006

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 3.12.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

tai

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Iso-Britannia

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

Läaketurvajärjestelmä

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että myyntilupahakemuksen moduulissa 1.8.1 kuvattu läaketurvajärjestelmä on olemassa ja toiminnassa ennen lääkevalmisteen markkinoille tuloa ja niin kauan kuin lääkevalmiste on markkinoilla.

Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on tehtävä läaketurvasuunnitelmassa kuvatut läaketurvatoimet siten kuin ne on esitetty myyntiluvan moduulin 1.3.2 riskinhallintasuunnitelmassa sekä kaikissa ihmislääkevalmistekomitean (CHMP) hyväksymissä RMP:n myöhemmissä päivityksissä.

CHMP:n ihmisille tarkoitettujen lääkevalmisteiden riskinhallintajärjestelmiä koskevan ohjeen mukaisesti päivitetty RMP:t tulee toimittaa samanaikaisesti seuraavan määräaikaisen turvallisuuskatsauksen (PSUR) kanssa.

Lisäksi päivitetty RMP tulee toimittaa

- kun saadaan uutta tietoa, jolla saattaa olla vaikutusta nykyiseen turvallisuusselosteeseen (Safety Specification), läaketurvasuunnitelmaan tai riskin minimointitoimiin
- 60 päivän kuluessa merkittävän (läaketurvatoimintaan tai riskin minimointiin liittyvän) tavoitteen saavuttamisesta
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

• LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISEEN JA TEHOKKAASEEN KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Ei sovelleta.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIRASIA: 90 MG KALVOPÄÄLLYSTEINEN TABLETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Possia 90 mg kalvopäällysteinen tabletti
tikagrelori

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 90 mg tikagreloria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
100x1 kalvopäällysteistä tablettia
168 kalvopäällysteistä tablettia
180 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVIER JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

possia 90 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSITTÄISPAKATTU LÄPIPAINOPAKKAUS (100X1 TABLETTIA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Possia 90 mg tabletti
ticagrelor

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AstraZeneca AB

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS (10 TABLETTIA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Possia 90 mg tabletti
ticagrelor

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AstraZeneca AB

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Aurinko-/kuu-symboli

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

VIIKONPÄIVILLÄ MERKITYY LÄPIPAINOPAKKAUS (14 TABLETTIA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Possia 90 mg tabletti
ticagrelor

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AstraZeneca AB

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma Ti Ke To Pe La Su
Aurinko-/kuu-symboli

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Possia 90 mg kalvopäällysteinen tabletti tikagrelori

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Possia on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Possia-valmistetta
3. Miten Possia-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Possia-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Possia on ja mihin sitä käytetään

Mitä Possia on

Possia sisältää tikagrelori-nimistä vaikuttavaa ainetta, joka kuuluu verihiihtaleiden toimintaa estäviin, antitromboottisiin lääkeaineisiin.

Miten Possia vaikuttaa

Possia vaikuttaa trombosyytteihin eli verihiihtaleisiin. Nämä erittäin pienet verisolut auttavat pysäyttämään verenvuodon kasaantumalla yhteen ja tukkimalla haavojen tai vaurioiden aiheuttamat pienet reiät verisuonissa.

Verihiihtaleet voivat muodostaa hyytymiä myös sydämen ja aivojen sairaiden verisuonien sisällä. Se voi olla hyvin vaarallista, sillä:

- hyytymä voi estää verenkierron kokonaan, mikä voi johtaa sydänkohtaukseen (sydäninfarktiin) tai aivohalvaukseen.
- hyytymä voi tukkia sydämeen johtavan verisuonen osittain ja alentaa siten verenvirtausta sydämeen. Tämä voi aiheuttaa ohimeneviä rintakipuja (eli epästabiliia angina pectorista).

Possia estää verihiihtaleiden kasautumista yhteen, mikä vähentää verenvirtausta heikentävien verihyytymien muodostumista.

Mitä Possia-valmiste on ja mihin sitä käytetään

Possia-valmistetta saa käyttää vain aikuisille. Sinulle on määrätty Possia-tabletteja, sillä sinulla on ollut:

- sydänkohtaus tai
- epästabili rasisurintakipu (angina pectoris tai huonosti hallittu rintakipu).

Possia vähentää uuden sydänkohtauksen tai aivohalvauksen mahdollisuutta ja ehkäisee sydän- ja verisuonisairauden aiheuttamaa kuolemaa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Possia-valmistetta

Älä ota Possia-valmistetta

- jos olet allerginen (yliherkkä) tikagrelorille tai jollekin Possian sisältämälle aineelle, jotka on (lueteltu kohdassa 6)..
- jos sinulla on verenvuotoja tällä hetkellä tai sinulla on äskettäin ollut kehonsisäinen verenvuoto kuten haavauman aiheuttama verenvuoto mahassa tai suolistossa.
- jos sinulla on keskivaikea tai vaikea maksasairaus.
- jos käytät jotain seuraavista lääkkeistä: ketokonatsoli (sieni-infektioiden hoitoon), klaritromysiini (bakteeri-infektioiden hoitoon), nefatsodoni (masennuslääke), ritonaviiri ja atatsanaviiri (HIV-infektion ja AIDSin hoitoon).
- jos sinulla on ollut aivoverenvuodon aiheuttama aivohalvaus.

Älä ota Possia-valmistetta, jos jokin yllä mainituista koskee sinua. Jos et ole varma, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta ennen Possia-valmisteen käyttämistä.

Varoitukset ja varotoimet

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen Possia-valmisteen käyttöä, jos

- verenvuotoriskisi on suurentunut seuraavien vuoksi:
 - hiljattain tapahtunut vakava vamma
 - hiljattain tehty leikkaus (koskee myös hammasleikkausta)
 - sinulla on veren hyytymiseen vaikuttava sairaus
 - hiljattain todettu mahan tai suoliston verenvuoto (kuten mahahaava tai paksusuolen polyypit)
- olet menossa leikkaukseen (myös hammasleikkaukseen) jossain vaiheessa Possian käytön aikana. Lääkäri saattaa tällöin haluta keskeyttää Possia-hoidon seitsemän päivää ennen leikkausta suurentuneen verenvuotoriskin vuoksi.
- sydämesi syke on epätavallisen alhainen (yleensä alle 60 lyöntiä minuutissa) eikä sinulle ole asennettu laitetta, joka tahdistaa sydäntä (sydämentahdistin).
- sinulla on astma tai muu keuhkosairaus tai hengitysvaikeuksia.
- sinusta otetusta verikokeesta on todettu, että virtsahappoarvosi ovat kohonneet.

Jos jokin yllä mainituista koskee sinua (tai jos et ole varma), kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta ennen Possia-lääkkeen käyttämistä.

Lapset

Possia-valmistetta ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Possia

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä. Se on tärkeää, sillä Possia voi muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta ja muut lääkkeet voivat muuttaa Possia-valmisteen vaikutusta.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotain seuraavista lääkkeistä:

- yli 40 mg/vrk simvastatiinia tai lovastatiinia (korkean kolesterolin hoitoon käytettyjä lääkkeitä).
- rifampisiiniä (antibiootti), fenytoiinia, karbamatsepiinia ja fenobarbitaalia (kohtausten hoitoon), deksamasonia (tulehdus- ja autoimmuunisairauksien hoitoon), digoksiinia (sydämen vajaatoiminnan hoitoon), siklosporiinia (elimistön hylkimisreaktioiden ehkäisyyn), kinidiiniä ja dihtiatseemia (rytmihäiriöiden hoitoon), beetasalpaajia ja verapamiilia (korkean verenpaineen hoitoon).

On erityisen tärkeää kertoa lääkärille tai apteekkiin, jos käytät jotain seuraavista verenvuotoriskiä lisäävistä lääkkeistä:

- suun kautta otettavat antikoagulantit eli verenhennuslääkkeet, joihin kuuluvat esim. varfariini.
- steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet), jotka yleensä otetaan kipulääkkeenä, esim. ibuprofeeni ja naprokseeni.
- selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet), joita käytetään masennuslääkkeinä (esim. paroksetiini, sertraliini ja sitalopraami).
- muut lääkkeet kuten ketokonatsoli (sieni-infektioiden hoitoon), klaritromysiini (bakteeri-infektioiden hoitoon), nefatsodoni (masennuslääke), ritonaviiri ja atatsanaviiri (HIV-infektion ja AIDSin hoitoon), sisapridi (näristyksen hoitoon), torajyväalkaloidit (migreenin ja päänsäryn

hoitoon) sekä yli 40 mg:n simvastatiini- tai lovastatiiniannokset (korkean kolesterolin hoitoon käytettyjä statiineja).

Kerro lääkärille Possia-valmisteen käytöstä myös silloin, jos lääkäri määrää sinulle fibrinolyttisiä aineita (verihyytymien liuottamiseen käytettyjä lääkkeitä) kuten streptokinaasia tai alteplaasia, sillä verenvuotoriskisi voi tällöin olla lisääntynyt.

Possia-valmisteen otto ruuan ja juoman kanssa

Possia-tabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

Raskaus ja imetys

Possia-valmisteen käyttöä ei suositella silloin, kun olet raskaana tai voit tulla raskaaksi. Naisten tulee käyttää tarkoituksenmukaista ehkäisymenetelmää tämän lääkkeen käytön aikana raskauden ehkäisemiseksi.

Keskustele lääkärin kanssa ennen Possia-valmisteen käyttöä, jos imetät. Lääkäri kertoo sinulle Possia-hoidon hyödyistä ja riskeistä raskauden ja imetyksen aikana.

Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoja ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Possia ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

3. Miten Possia-valmistetta käytetään

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarvitta ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Oikea annos

- Aloitusannos on kaksi tablettia yhdellä kertaa (180 mg:n latausannos). Tämä annos annetaan yleensä sairaalassa.
- Aloitusannoksen jälkeen normaali annos on yksi 90 mg:n tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa 12 kuukauden ajan paitsi silloin, kun lääkäri päättää toisin. Ota Possia-tabletit suurin piirtein samaan aikaan joka päivä (esimerkiksi yksi tabletti aamulla ja yksi tabletti illalla).

Lääkäri määrää sinulle yleensä myös asetyylisalisyylihappoa, joka on useiden veren hyytymistä estävien lääkkeiden sisältämä aine. Lääkäri kertoo sinulle, kuinka paljon sitä otetaan (yleensä 75-150 mg/vrk).

Miten Possia-valmistetta käytetään

- Tabletit voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman.
- Possia-lapipainopakkauksen päiväristä näet päivän, jolloin olet ottanut edellisen tabletin. Päivyrissä aamulla otettava tabletti on merkitty aurinkokuvakkeella ja illalla otettava tabletti luukuvakkeella. Päivyristä näet, oletko muistanut ottaa annoksen.

Jos otat Possia-valmistetta enemmän kuin sinun pitäisi

Jos otat Possia-tabletteja enemmän kuin sinun pitäisi, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai sairaalaan. Ota lääkepakkaus mukaasi. Verenvuotoriskisi voi olla suurentunut.

Jos unohdat ottaa Possia-tabletin

- Jos unohdat ottaa yhden annoksen, ota seuraava annos oikeaan aikaan.
- Älä ota kaksinkertaista annosta (kahta annosta samanaikaisesti) korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Possia-valmisteen käytön

Älä lopeta Possia-valmisteen käyttöä ilman, että keskustele siitä ensin lääkärin kanssa. Ota Possia-läkettä säännöllisesti niin kauan, kuin lääkäri määrää sitä sinulle. Jos lopetat Possia-läkkeen käytön,

sydänkohtauksen, aivohalvauksen ja sydän- tai verisuonisairauden aiheuttaman kuoleman todennäköisyys kasvaa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Alla lueteltuja haittavaikutuksia voi esiintyä tämän lääkkeen käytössä.

Alla esitettyjen mahdollisten haittavaikutusten yleisyys on määritetty seuraavasti: yleinen (esiintyy 1-10 käyttäjällä sadasta); melko harvinainen (esiintyy 1-10 käyttäjällä tuhannesta); harvinainen (esiintyy 1-10 käyttäjällä 10 000:sta).

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos sinulla ilmenee jokin alla luetelluista oireista. Saatat tarvita kiireellistä lääkärinhoitoa.

- **Aivohalvauksen merkit kuten:**
 - yhtäkkiä alkava tunnottomuus tai heikkous käsivarressa, jalassa tai kasvoilla varsinkin, jos niitä esiintyy vain toisella puolella kehoa.
 - äkillinen sekavuus, puhehäiriöt tai ymmärtämisvaikeudet.
 - yhtäkkiä ilmenevät kävely-, tasapaino- tai koordinaatiovaikeudet.
 - äkillinen huimaus tai kova päänsärky ilman tunnettua syytä.Nämä ovat aivoverenvuodon aiheuttaman aivohalvauksen merkkejä, ja ne ovat melko harvinaisia
- **Verenvuoto** – vähäinen verenvuoto on yleinen haittavaikutus. Vakavat verenvuodot ovat kuitenkin melko harvinaisia, ja ne voivat olla hengenvaarallisia. Erilaiset verenvuodot voivat lisääntyä, esim.:
 - nenäverenvuoto (yleinen)
 - verta virtsassa (melko harvinainen)
 - musta uloste tai verta ulosteessa (yleinen)
 - verta silmässä (melko harvinainen)
 - veren yskiminen (melko harvinainen)
 - emätinverenvuoto, joka on runsaampi tai jota esiintyy eri aikaan kuin normaali kuukautisvuoto (melko harvinainen)
 - verenvuoto kirurgisen toimenpiteen jälkeen tai viiltojen ja haavojen aiheuttama epätavallista runsaampi verenvuoto (yleinen)
 - mahalaukun sisäkalvon verenvuoto (haavauma) (melko harvinainen)
 - ikenien verenvuoto (melko harvinainen)
 - verta korvassa (harvinainen)
 - sisäinen verenvuoto (harvinainen)
 - verenvuoto niveliin, mikä aiheuttaa kivuliasta turvotusta (harvinainen)

Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista oireista:

- **Hengästyminen** – tämä on yleistä. Se voi johtua sydäntaudistasi tai jostain muusta syystä, tai se voi olla Possia-valmisteen haittavaikutus. Ota yhteys lääkäriin, jos hengästyminen tunne pahenee tai kestää pitkään. Lääkäri voi päättää, tarvitaanko hoitoa tai lisätutkimuksia.

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Yleinen (esiintyy 1-10 käyttäjällä sadasta)

- Ruhjevammat

Melko harvinainen (esiintyy 1-10 käyttäjällä tuhannesta)

- Allerginen reaktio – ihottuma, kutina tai kasvojen turvotus tai huulien/kielen turvotus saattavat olla merkkejä allergisesta reaktiosta (ks. kohta 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Possia-valmistetta)
- Päänsärky
- Heitehuimaus ja kiertohuimaus (tunne, että huone pyörii)
- Vatskipu
- Ripuli tai ruoansulatushäiriöt
- Huonovointisuus ja oksentelu
- Ihottuma
- Kutina
- Mahatulehdus (gastriitti)

Harvinainen (esiintyy 1-10 käyttäjällä 10 000:sta)

- Ummetus
- Pistely
- Sekavuus

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Älä kuitenkaan lopeta Possia-valmisteen käyttöä, ennen kuin olet keskustellut lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

5. Possia-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Possia-tabletteja ulkopakkaukseen ja läpipainopakkaukseen mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää. Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy apteekista neuvoja käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä. Näin menetellen suojellaan luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Possia sisältää

- Valmisteen vaikuttava aine on tikagrelori. Yksi kalvopäällysteinen Possia-tabletti sisältää 90 mg tikagreloria.
- Muut aineet ovat:
Tabletin ydin: mannitoli (E 421), kalsiumvetyfosfaatti, natriumtärkkelysglykolaatti, hydroksi-propyyliiselluloosa (E 463), magnesiumstearaatti (E 470b).

Tabletin kalvopäällyys: hypromelloosi (E 464), titaanidioksidi (E 171), talkki, polyetyleeniglykoli 400 ja keltainen rautaoksidi (E 172).

Possia-valmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti): Pyöreä, kaksoiskupera, keltainen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "90" ja sen alapuolella kirjain T. Tabletin toinen puoli on sileä.

Possia-valmistetta on saatavana

- tavanomaisissa läpipainopakkauksissa (jossa aurinko-/kuu-symboli) 60 ja 180 tabletin pahvirasioissa.
- viikonpäivillä merkityissä läpipainopakkauksissa (jossa aurinko-/kuu-symboli) 14, 56 ja 168 tabletin pahvikoteloissa.
- perforoiduissa läpipainopakkauksissa 100x1 tabletin pahvirasioissa.

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Мyyntiluvan haltija:

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Ruotsi

Valmistaja:

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85
Södertälje
Ruotsi

Valmistaja:

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Iso-Britannia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

NV AstraZeneca SA
Tel: +32 2 370 48 11

Luxembourg/Luxemburg

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

България

AstraZeneca България ЕООД

Тел.: +359 2 971 25 33

Magyarország

AstraZeneca kft
Tel.: + 36 1 883 6500

Česká republika

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: + 356 2277 8000

Danmark

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

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: + 49 41 03 7080

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: + 47 21 00 64 00

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: + 30 2 106871500

Polska

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

España

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.