

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Possia 90 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 90 mg tikagreloro.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Apvali, abipus išgaubta, geltona tabletė, kurios viena pusė yra pažymėta „90“ ir žemiau „T“, o kita – lygi.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Possia skiriama kartu su acetilsalicilo rūgštimi (acetylsalicylic acid, ASA) arterijų trombozės reiškinių profilaktikai suaugusiems pacientams, ištiktiems ūminių koronarinių sindromų (nestabilios krūtinės anginos, miokardo infarkto be ST pakilimo [non ST elevation Myocardial Infarction, NSTEMI] arba su ST pakilimu [ST elevation Myocardial Infarction, STEMI]), įskaitant gydomus vaistiniaisiais preparatais, taikant perkutaninę koronarinę intervenciją (percutaneous coronary intervention, PCI) ar koronarinių arterijų šuntavimą (coronary artery by-pass grafting, CABG).

Daugiau informacijos pateikiama 5.1 skyriuje.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Possia pradedamas vartoti nuo vienkartinės 180 mg įsotinimo dozės (2 tabletės po 90 mg), vėliau vartojama po 90 mg 2 kartus per parą.

Kartu su Possia reikia kasdien vartoti acetilsalicilo rūgšties (ASA), išskyrus atvejį, kai yra kontraindikacija. Po pradinės ASA dozės kartu su Possia reikia vartoti palaikomąją (75 mg-150 mg ASA dozę (žr. 5.1 skyrių).

Rekomenduojama gydyti iki 12 mėn., išskyrus atvejį, kai dėl klinikinių priežasčių Possia vartojimą tenka nutraukti anksčiau (žr. 5.1 skyrių). Ilgesnės kaip 12 mėn. trukmės vartojimo patirties yra nedaug.

Ūminių koronarinių sindromų (Acute Coronary Syndromes, ACS) ištiktiems pacientams, per anksti nutraukusiems bet kurio trombocitų agregacijos inhibitoriaus, įskaitant Possia, vartojimą, gali padidėti kardiovaskulinės mirties ar miokardo infarkto dėl pagrindinės ligos rizika. Dėl to šio vaistinio preparato vartojimo per anksti nutraukti negalima.

Praleisti vaistinio preparato dozių taip pat negalima. Pacientas, užmiršęs išgerti Possia dozę, turi vartoti tik kitą dozę (vieną 90 mg tabletę) įprastu laiku.

Prireikus vietoje klopidoirelio galima skirti Possia (žr. 5.1 skyrių). Prasugrelio keitimas į Possia netirtas.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių inkstai pakenkti, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Informacijos apie pacientų, kuriems taikoma dializė, gydymą nėra, todėl vartoti Possia jiems nerekomenduojama.

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių kepenys pakenktos lengvai, dozės koreguoti nereikia. Possia poveikis pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų pakenkimas, netirtas, todėl jiems šio vaistinio preparato vartoti negalima (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Possia saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų amžiaus suaugusiems patvirtinai indikacijai nenustatytas. Duomenų nėra (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną. Possia galima vartoti valgant ar kitu laiku.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai (žr. 4.8 skyrių).
- Esamas patologinis kraujavimas.
- Vidinis galvos kraujavimas anamnezėje (žr. 4.8 skyrių).
- Vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų pakenkimas (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius).
- Tikagreloro negalima vartoti kartu su stipriai veikiančiais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., ketokonazolu, klaritromicinu, nefazadonu, ritonaviru, atazanaviru), kadangi gali gerokai padidėti tikagreloro ekspozicija (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kraujavimo rizika

Tarp pagrindinio 3 fazės PLATO ([PLATe]let Inhibition and Patient Outcomes) tyrimo, kuriame dalyvavo 18 624 pacientai, pagrindinių neįtraukimo kriterijų buvo padidėjusi kraujavimo rizika, klinikai reikšminga trombocitopenija ar anemija, anamnezėje užfiksuotas vidinis galvos kraujavimas, per paskutinius 6 mėn. buvęs kraujavimas virškinimo trakte ir per paskutines 30 dienų atlikta didelės apimties operacija. Ūminių koronarinių sindromų ištiktiems pacientams, vartojusiems Possia ir ASA, nustatyta padidėjusi su koronarinių arterijų šuntavimu nesusijusių didžiųjų kraujavimų rizika bei, plačiau paėmus, padidėjusi kraujavimų, dėl kurių reikia gydytojo pagalbos (t.y. didžiųjų ir mažųjų pagal PLATO kriterijus), rizika. Didesnės mirtino ar pavojingo gyvybei kraujavimo rizikos nenustatyta (žr. 4.8 skyrių).

Dėl to Possia skiriant pacientams, kuriems nustatyta padidėjusi kraujavimo rizika, reikia įvertinti kraujavimo rizikos ir aterotrombozės reiškinų profilaktikos naudos santykį. Esant klinikinei būtinybei, Possia atsargiai skiriama šių grupių pacientams:

- turintiems polinkį kraujuoti (pvz., neseniai patyrusiems traumą, neseniai operuotiems, esant ar neseniai buvus virškinimo trakto kraujavimui. Esant patologiniam kraujavimui, buvus arba esant vidiniam galvos kraujavimui, taip pat pacientams, kurių kepenys yra vidutiniškai ar labai pakenktos, Possia vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių);
- kartu vartojantiems vaistinių preparatų, kurie gali didinti kraujavimo riziką, pvz., nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo, geriamųjų antikoagulantų ir (arba) fibrinolizinių preparatų, jei pertrauka tarp jų ir Possia vartojimo yra mažesnė kaip 24 val.

Duomenų apie Possia poveikį trombocitų perpylimo sukeliama palankiam hemostaziniam poveikiui nėra. Cirkuliuojantis Possia gali slopinti perpiltų trombocitų veikimą. Kartu su Possia vartojamas desmopresinas nesutrumpina modelinės kraujavimo trukmės, todėl klinikiniais kraujavimo reiškiniais gydyti neturėtų būti veiksmingas (žr. 4.5 skyrių).

Hemostazę gali skatinti antifibrinoliziniai vaistiniai preparatai (aminokaprono rūgštis ar traneksamo rūgštis) ir (arba) rekombinantinis VIIa faktorius. Possia galima vėl pradėti vartoti nustačius kraujavimo priežastį ir jį sustabdžius.

Operacijos

Pacientui reikia pasakyti, kad informuotų gydytoją ar odontologą apie Possia vartojimą prieš atliekant bet kokią operaciją ir prieš pradėdant kokio nors kito vaistinio preparato vartojimą.

PLATO tyrimo metu nutraukus Possia vartojimą paskutinę parą prieš šuntuojant koronarines arterijas, didysis kraujavimas prasidėdavo dažniau, o nutraukus jį likus 2 paroms ar daugiau – tokiu pačiu dažnumu kaip nutraukus klopido grelio vartojimą visomis dienomis po vartojimo nutraukimo prasidėjo tokiu pačiu dažnumu kaip nutraukus klopido grelio vartojimą (žr. 4.8 skyrių). Jeigu pacientas rengiamas planinei operacijai, todėl antitrombotinis poveikis yra nepageidaujamas, Possia vartojimą reikia nutraukti likus 7 paroms iki jos (žr. 5.1 skyrių).

Pacientai, kuriems yra bradikardinių reiškinų rizika

Ankstesnio tyrimo metu užfiksuota skilvelių veiklos pauzių (dauguma atvejų simptomų jos nesukėlė), todėl į Possia saugumo ir veiksmingumo pagrindinį PLATO tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems bradikardinių reiškinų rizika buvo didesnė (pvz., neturėję stimulatoriaus ir sirgę sinusinio mazgo silpnumo sindromu, antro ar trečio laipsnio atrioventrikuline blokada arba patyrę su bradikardija susijusią sinkopę). Atsižvelgiant į tai, dėl ribotos klinikinės patirties tokiems pacientams Possia skiriama atsargiai (žr. 5.1 skyrių).

Be to, Possia atsargiai skiriama kartu su bradikardiją sukeliančiais vaistiniais preparatais. Vis dėlto PLATO tyrimo metu kartu vartojus vieną ar kelis bradikardiją sukeliančius vaistinius preparatus (pvz., 96% pacientų vartojo beta blokatorių, 33% – kalcio kanalų blokatorių diltiazemo ar verapamilo ir 4% – digoksino) klinikai reikšmingas nepageidaujamas reakcijas rodančių duomenų negauta (žr. 4.5 skyrių).

PLATO tyrimo Holter dalyje ūminės koronarinių sindromų fazės metu 3 sek. ar ilgesnės trukmės skilvelių veiklos pauzių nustatyta daugiau Possia negu klopido greli vartojusių pacientų. Holter dalyje tokių skilvelių veiklos pauzių ūminės koronarinių sindromų fazės metu vartojant tikagrelorą dažniau nustatyta lėtinio širdies nepakankamumu sirgusiems pacientams negu visai tirtai populiacijai, tačiau praėjus mėnesiui jų padidėjimo nenustatyta nei tikagrelorą vartojusiems pacientams, nei lyginant tikagreloro ir klopido grelio grupes. Neigiamų klinikinių pasekmių (sinkopės ar būtinybės dėti stimulatorių, susijusių su šiuo skirtumu, nebuvo (žr. 5.1 skyrių).

Dusulys

Dusulys pasireiškė 13,8% Possia ir 7,8% klopido greli vartojusių pacientų. 2,2% pacientų pasireiškusio dusulio priežastimi tyrėjai laikė Possia vartojimą. Dusulys paprastai būna lengvo arba vidutinio intensyvumo ir dažnai praeina, nesukeldamas būtinybės nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą.

Astma ar LOPL sergantiems pacientams dusulio pasireiškimo absoliuti rizika vartojant Possia gali būti didesnė (žr. 4.8 skyrių), todėl jiems tikagreloro skiriama atsargiai. Dusulio mechanizmas neištirtas. Jeigu Possia vartojančiam pacientui dusulys pasireiškia naujai, trunka ilgai arba sunkėja, tai reikia jį pilnutinai iširti, o jeigu dusulio pacientas netoleruoja – nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą.

Padidėjusi kreatinino koncentracija

Vartojant Possia gali padidėti kreatinino koncentracija (žr. 4.8 skyrių). Šio padidėjimo mechanizmas neištirtas. Po vieno mėnesio ir vėliau pagal įprastą praktiką būtina tirti inkstų funkciją (ypatingą dėmesį reikia skirti 75 metų ir vyresniems pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų pakenkimas, ir tokiems pacientams, kuriems kartu taikomas gydymas angiotenzino receptorių blokatoriais).

Padidėjusi šlapimo rūgšties koncentracija

PLATO tyrimas parodė didesnę hiperurikemijos riziką vartojant tikagrelorą negu vartojant klopidoogrelį (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškusį hiperurikemija arba podagrinis artritas, tikagreloro skiriama atsargiai. Atsargumo dėlei tikagreloro nerekomenduojama vartoti šlapimo rūgšties sukelta nefropatija sergantiems pacientams.

Kiti

Atsižvelgiant į PLATO tyrimo metu nustatytą ryšį tarp ASA palaikomosios dozės ir tikagreloro santykinį veiksmingumą lyginant su klopidoogreliu, didelių (> 300 mg) ASA palaikomųjų dozių kartu su Possia vartoti nerekomenduojama (žr. 5.1 skyrių).

Possia negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie stipriai slopina CYP3A4 (pvz., ketokonazolu, klaritromicinu, nefazadonu, ritonaviru, atanzaviru) (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius), kadangi gali gerokai padidėti Possia ekspozicija (žr. 4.5 skyrių).

Tikagreloro nerekomenduojama vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie stipriai indukuoja CYP3A4 (pvz., rifampicinu, deksametazonu, fenitoinu, karbamazepinu ir fenobarbitaliu), kadangi gali sumažėti tikagreloro ekspozicija ir veiksmingumas (žr. 4.5 skyrių).

Possia nerekomenduojama vartoti kartu su CYP3A4 substratais, kurių terapinis indeksas mažas (cizapridu ir skalsių alkaloidais), kadangi dėl tikagreloro poveikio gali padidėti šių vaistinių preparatų ekspozicija (žr. 4.5 skyrių). Be to, kartu su Possia nerekomenduojama vartoti didesnių kaip 40 mg simvastatino ir lovastatino dozių (žr. 4.5 skyrių).

Pacientams, kartu su Possia vartojantiems digoksiną, rekomenduojamas atidus kliniškinis ir laboratorinis stebėjimas (žr. 4.5 skyrių).

Duomenų apie Possia vartojimą kartu su vaistiniais preparatais, kurie stipriai slopina P-glikoproteiną (P-gp) ir gali padidinti tikagreloro ekspoziciją (pvz., verapamilu, kvinidinu, ciklosporinu), nėra. Jeigu jų vartojimas kartu neišvengiamas, rekomenduojama imtis atsargumo priemonių (žr. 4.5 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Tikagreloras visų pirma yra CYP3A4 substratas ir taip pat silpnai slopina CYP3A4. Be to, tikagreloras yra P-gP substratas ir silpnas jo inhibitorius, todėl gali didinti P-gP substratų ekspoziciją.

Kitų vaistinių preparatų poveikis Possia

Vaistiniai preparatai, kuriuos metabolizuoja CYP3A4

CYP3A4 inhibitoriai

- Stipriai veikiantys CYP3A4 inhibitoriai. Kartu vartojant ketoconazolą, tikagreloro C_{max} padidėjo 2,4 karto ir AUC – 7,3 karto, jo aktyvaus metabolito C_{max} sumažėjo 89%, AUC – 56%. Tikėtina, kad panašiai turėtų veikti ir kiti stipriai veikiantys CYP3A4 inhibitoriai (klaritromicinas, nefazadonas, ritonaviras ir atanzaviras), todėl jų kartu su Possia vartoti negalima (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).
- Vidutinio stiprumo veikimo CYP3A4 inhibitoriai. Kartu vartojant diltiazemą, tikagreloro C_{max} padidėjo 69% ir AUC – 2,7 karto, jo aktyvaus metabolito C_{max} sumažėjo 38%, o AUC nepakito. Tikagreloras diltiazemo koncentracijos plazmoje neveikė. Kitų vidutinio stiprumo veikimo CYP3A4 inhibitorių (pvz., amprenaviro, aprepitanto, eritromicino, flukonazolo) poveikis turėtų būti panašus, juos galima vartoti kartu su Possia.

CYP3A4 induktoriai

Kartu vartojant rifampiciną, tikagreloro C_{max} sumažėjo 73% ir AUC – 86%, jo aktyvaus metabolito C_{max} nepakito, o AUC sumažėjo 46%. Manoma, kad kiti CYP3A induktoriai (pvz., deksametazonas, fenitoinas, karbamazepinas ir fenobarbitalis) taip pat turėtų mažinti Possia ekspoziciją. Kartu vartojant

vaistinių preparatų, kurie stipriai indukuoja CYP3A, gali sumažėti tikagreloro ekspozicija ir veiksmingumas (žr. 4.4 skyrių).

Kiti

Klinikiniai farmakologiniai sąveikos tyrimai parodė, kad kartu vartojami heparinas, enoksaparinas, ASA ir desmopresinas neturi įtakos tikagreloro ir jo aktyvaus metabolito farmakokinetikai bei ADF sukeltai trombocitų agregacijai palyginus su atskirai vartojamu tikagreloru. Esant terapinei indikacijai, hemostazę veikiančių vaistinių preparatų kartu su Possia skiriama atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Duomenų apie Possia vartojimą kartu su vaistiniais preparatais, kurie stipriai slopina P-glikoproteiną (P-gp) ir gali padidinti tikagreloro ekspoziciją (pvz., verapamilu, kvinidinu, ciklosporinu), nėra. Jeigu yra terapinė indikacija juos vartoti kartu, rekomenduojama imtis atsargumo priemonių (žr. 4.4 skyrių).

Possia poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Vaistiniai preparatai, kuriuos metabolizuoja CYP3A4

- *Simvastatinas.* Kartu vartojant tikagrelorą, simvastatino C_{max} padidėjo 81% ir AUC – 56%, simvastatino rūgšties C_{max} padidėjo 64% ir AUC – 52%, tačiau atskiriems individams užfiksuota padidėjimo 2-3 kartus atvejų. Kartu su didesnėmis kaip 40 mg simvastatino paros dozėmis vartojant tikagrelorą, gali pasireikšti simvastatino nepageidaujamų poveikių, kurių riziką reikia palyginti su galima šio derinio nauda. Simvastatinas tikagreloro koncentracijos plazmoje neveikė. Possia gali turėti panašios įtakos ir lovastatino koncentracijai. Kartu su Possia nerekomenduojama vartoti didesnių kaip 40 mg simvastatino ir lovastatino dozių (žr. 4.4 skyrių).
- *Atorvastatinas.* Kartu vartojant tikagrelorą, atorvastatino rūgšties C_{max} padidėjo 23% ir AUC – 36%. Taip pat nustatytas panašus visų atorvastatino rūgšties metabolitų AUC ir C_{max} padidėjimas. Šie padidėjimai klinikai reikšmingais nelaikomi.
- Negalima atmesti panašaus poveikio kitiems statinams, kuriuos metabolizuoja CYP3A4, galimybės. PLATO tyrimo metu pacientams kartu su tikagreloru vartojus įvairių kitų statinų (statinų vartojusių pacientų kohorta sudarė 93%), abejonių dėl statinų saugumo nekilo.

Tikagreloras silpnai slopina CYP3A4. Possia nerekomenduojama vartoti kartu su CYP3A4 substratais, kurių terapinis indeksas mažas (pvz. cizapridu ir skalsių alkaloidais), kadangi dėl tikagreloro poveikio gali padidėti šių vaistinių preparatų ekspozicija (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kuriuos metabolizuoja CYP2C9

Kartu vartojant Possia ir tolbutamidą, nė vieno iš jų koncentracija plazmoje nepakito. Dėl to reikėtų manyti, kad tikagreloras neslopina CYP2C9 ir neturėtų veikti nuo CYP2C9 priklausomo vaistinių preparatų (pvz., varfarino ir tolbutamido) metabolizmo.

Geriamieji kontraceptikai

Kartu vartojant Possia, levonorgestrelį ir etinilestradiolį, maždaug 20% padidėjo etinilestradiolio ekspozicija, bet levonorgestrelio farmakokinetika nepakito. Kartu su levonorgestreliu ir etinilestradioliu vartojant Possia, kliniškai reikšmingo poveikio geriamojo kontraceptiko veiksmingumui nereikėtų tikėtis.

P-gP substratai, įskaitant digoksiną ir ciklosporiną

Kartu vartojant Possia, digoksino C_{max} padidėjo 75%, o AUC – 28%. Vidutinė minimali pusiausvyrinė digoksino koncentracija padidėjo maždaug 30%, kai kuriems asmenims maksimalus padidėjimas buvo net dvigubas. Digoksinas tikagreloro ir jo aktyvaus metabolito C_{max} bei AUC neveikia. Dėl to pacientams kartu su Possia vartojantiems siauro terapinio indekso vaistinių preparatų, kurių koncentracija priklauso nuo P-gP (pvz., digoksino, ciklosporino), rekomenduojamas klinikinis ir (arba) laboratorinis stebėjimas (žr. 4.4 skyrių).

Kiti kartu vartojami vaistiniai preparatai

Bradikardiją sukeltantys vaistiniai preparatai

Užfiksuota skilvelių veiklos pausių ir bradikardijos atvejų (dauguma atvejų simptomų nepasireiškė), todėl kartu su bradikardiją sukeliančiais vaistiniais preparatais Possia skiriama atsargiai (žr. 4.4 skyrių). Vis dėlto PLATO tyrimo metu kartu vartojus vieną ar kelis bradikardiją sukeliančius vaistinius preparatus (pvz., 96% pacientų vartojo beta blokatorių, 33% – kalcio kanalų blokatorių diltiazemo ar verapamilo ir 4% – digoksino) klinikai reikšmingas nepageidaujamas reakcijas rodančių duomenų negauta.

PLATO tyrimo metu Possia pagal poreikį (atsižvelgiant į pacientų ligas) dažnai būdavo ilgai vartojamas kartu su ASA, protonų siurblio inhibitoriais, statiniais, beta blokatoriais, angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais ir angiotenzino receptorių blokatoriais bei trumpai – kartu su heparinu, mažo molekulinio svorio heparinu ir intraveniniais GpIIb/IIIa inhibitoriais (žr. 5.1 skyrių). PLATO tyrimo metu kartu su Possia taip pat buvo vartojami vienas ar keli bradikardiją sukeliančius vaistiniai preparatai: 96% pacientų vartojo beta blokatorių, 33% – kalcio kanalų blokatorių (pvz., diltiazemo, verapamilo) ir 4% – digoksino. Duomenų apie kliniškai reikšmingą nepageidaujamą sąveiką su šiais vaistiniais preparatais negauta.

Kartu su heparinu, enoksaparinu ar desmopresinu vartotas Possia neturėjo įtakos dalinio aktyvinto tromboplastino laiko (DATL), aktyvintos koaguliacijos laiko (AKL) ir Xa faktoriaus tyrimų duomenims. Vis dėlto dėl galimos farmakodinaminės sąveikos kartu su hemostazę veikiančiais vaistiniais preparatais Possia skiriama atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Gauta pranešimų apie kraujavimą odoje kartu vartojant SSRI (pvz., paroksetino, sertralino ir citalopramo), todėl SSRI kartu su Possia skiriama atsargiai (gali padidėti kraujavimo pavojus).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Possia vartojančios vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą, kad nepastotų.

Nėštumas

Tikagreloro vartojimo nėščioms moterims duomenų nėra arba yra nedaug.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo laikotarpiu Possia vartoti nerekomenduojama.

Žindymas

Turimi su gyvūnais atliktų farmakodinamikos ir toksikogijos tyrimų duomenys rodo, kad tikagreloro ir jo aktyviųjų metabolitų išskiriama į pieną (žr. 5.3 skyrių). Rizikos naujagimiui ar kūdikiui galimybės paneigti negalima. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir Possia vartojimo naudą moteriai reikia nuspręsti, ar atsakyti žindymo (nutraukti žindymą), ar nevartoti Possia.

Vaisingumas

Tikagreloras gyvūnų patinų ir patelių vaisingumo neveikia (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Possia poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Tikėtina, kad gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus Possia neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Possia saugumas ūminių koronarinių sindromų (nestabilios krūtinės anginos, miokardo infarkto be ST pakilimo arba su ST pakilimu) ištiktiems pacientams buvo vertinamas atliekant pagrindinį plačios apimties 3 fazės PLATO (angl. PLATelet Inhibition and Pacient Otcomes) tyrimą, kuriame dalyvavo 18 624 pacientai. Jo metu buvo lyginama būklė pacientų, kurie vartojo Possia (180 mg įsotinimo dozė ir po 90 mg 2 kartus per parą palaikomąją dozė) bei klopido grelį (300-600 mg įsotinimo dozė ir 75 mg

1 kartą per parą palaikomąją dozę). Abu šie vaistiniai preparatai buvo vartojami kartu su acetilsalicilo rūgštimi (acetylsalicylic acid, ASA), taip pat taikytas kitas įprastinis gydymas.

Dažniausiai praneštos nepageidaujamos reakcijos tikagrelorą vartojusiems pacientams buvo dusulys, kraujavimas ir epistaksė (be to, tikagreloro grupės pacientams jų pasireiškė dažniau negu klopidoogrelio).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Žemiau (1 lentelėje) išvardytos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos Possia tyrimų metu.

Nepageidaujamų reakcijų atvejai yra sugrupuoti pagal dažnį ir organų sistemų klases. Dažnio kategorijos yra apibūdintos remiantis tokiu susitarimu:: labai dažni $\geq 1/10$, dažni nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$, nedažni nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$, reti nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$, dažnis nežinomas (negali būti apibūdintas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos pagal dažnį ir organų sistemų grupes		
Dažni	Nedažni	Reti
Organų sistemų grupė		
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>		
		Hiperurikemija ^a
<i>Psichikos sutrikimai</i>		
		Sutrikusi orientacija
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>		
	Vidinis galvos kraujavimas, galvos svaigimas, galvos skausmas	Parestezija
<i>Akių sutrikimai</i>		
	Akies kraujavimas (vidinis akies, junginės, tinklainės)	
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>		
		Ausies kraujavimas, galvos sukimasis (vertigas)
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>		
Dusulys ^c , epistaksė	Hemoptizė	
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>		
Kraujavimas virškinimo trakte ^d	Hematemezė, kraujavimas iš virškinimo trakto opos ^e , kraujavimas iš hemoroidų, gastritas, kraujavimas iš burnos ertmės (įskaitant dantenas), vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, pykinimas, dispepsija	Retroperitoninis kraujavimas, vidurių užkietėjimas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>		
Kraujavimas po oda ar dermoje ^f , kraujosruvos ^g	Išbėrimas, niežulys	
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>		
		Hemartrozė [#]
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>		
	Kraujavimas šlapimo takuose ^h	
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>		

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos pagal dažnį ir organų sistemų grupes		
Dažni	Nedažni	Reti
	Kraujavimas iš makšties (įskaitant metroragiją)	
<i>Tyrimai</i>		
		Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje
<i>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</i>		
Kraujavimas procedūros vietoje ⁱ	Kraujavimas po procedūros, kraujavimas	Kraujavimas iš žaizdos, trauminis kraujavimas
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>		
	Padidėjęs jautrumas, įskaitant angioedemą	

Daugelis susijusių nepageidaujamų reakcijų medicininį terminų lentelėje sujungti. Tokie terminai yra:

^a hiperurikemija, padidėjusi šlapimo rūgšties koncentracija kraujyje

^b kraujavimas į smegenis, vidinis galvos kraujavimas, hemoraginis insultas

^c dusulys, dusulys krūvio metu, dusulys ramybėje, nakties dusulys

^d kraujavimas iš virškinimo trakto, tiesiosios žarnos, žarnų, melena, slapas kraujas

^e kraujavimas iš virškinimo trakto opos, kraujavimas iš skrandžio opos, kraujavimas iš dvylikapirštės žarnos opos, kraujavimas iš pepsinės opos

^f poodinė kraujosruva (hematoma), odos kraujavimas (hemoragija), poodinis kraujavimas, petechijos

^g sumušimas, hematoma, ekchimozės, padidėjęs polinkis kraujosruvoms, trauminė kraujosruva

^h hematurija, kraujas šlapime, kraujavimas šlapimo takuose

ⁱ kraujavimas kraujagyslės pradūrimo vietoje, hematoma kraujagyslės pradūrimo vietoje, kraujavimas injekcijos vietoje, kraujavimas dūrio vietoje, kraujavimas kateterio vietoje

PLATO tyrimo metu pranešimų apie hemartrozę kaip tik greičio grupės (n = 9235) pacientams pasireiškusių NRV negauta; dažnis apskaičiuotas naudojant viršutinę 95% pasiklioavimo intervalo ribą skaičiavimo metu (pagal 3/X, kur X atitinka imties tūrį, t.y. 9235). Tokiu būdu gaunama 3/9235, kas atitinka dažnio kategoriją „reti“.

Atskirų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kraujavimas

Bendri PLATO tyrimo metu pastebėti kraujavimų dažnių duomenys pateikiami 2 lentelėje.

2 lentelė. Kaplan-Meier metodu apskaičiuota kraujavimo tikimybė atsižvelgiant į taikytą gydymą

	Possia (% per metus) N=9235	Klopidogrelis (% per metus) N=9186	p
PLATO didieji, iš viso	11,6	11,2	0,4336
PLATO didieji, mirtini arba pavojingi gyvybei	5,8	5,8	0,6988
PLATO didieji, nesusiję su koronarinių arterijų sutavimu	4,5	3,8	0,0264
PLATO didieji, nesusiję su procedūra	3,1	2,3	0,0058
PLATO didieji ir mažieji, iš viso	16,1	14,6	0,0084
PLATO didieji ir mažieji, nesusiję su procedūra	5,9	4,3	< 0,0001
Didieji pagal TIMI	7,9	7,7	0,5669
Didieji ir mažieji pagal TIMI	11,4	10,9	0,3272

Kraujavimo kategorijų sąvokos:

Didysis mirtinas ar pavojingas gyvybei: kliniškai pastebimas kraujavimas, dėl kurio hemoglobino koncentracija sumažėjo > 50 g/l arba teko perpilti ≥ 4 eritrocitų vienetus arba mirtinas arba vidinis galvos arba vidinis perikardo su širdies tamponada arba su hipovoleminiu šoku ar sunkia hipotenzija, kuriems gydyti reikėjo kraujagysles siaurinančių vaistinių preparatų arba operacijos.

Didysis kitas: kliniškai pastebimas kraujavimas, dėl kurio hemoglobino koncentracija sumažėjo 30-50 g/l arba teko perpilti 2-3 eritrocitų vienetus *arba* sukėlęs reikšmingą negalią.

Nedidelis: kraujavimas, kuriam stabdyti ar gydyti reikėjo medicininės intervencijos.

TIMI didysis: kliniškai pastebimas kraujavimas, dėl kurio hemoglobino koncentracija sumažėjo > 50 g/l *arba* vidinis galvos.

TIMI mažasis: kliniškai pastebimas kraujavimas, dėl kurio hemoglobino koncentracija sumažėjo 30-50 g/l.

Didžiųjų mirtinų ar pavojingų gyvybei kraujavimų pagal PLATO kriterijus, bendras didžiųjų kraujavimų pagal PLATO kriterijus, didžiųjų kraujavimų pagal TIMI kriterijus ir mažųjų kraujavimų pagal TIMI kriterijus pasireiškimo dažnis Possia ir klopido-relę vartojusiems pacientams nesiskyrė (2 lentelė). Vis dėlto bendras didžiųjų ir mažųjų kraujavimų pagal PLATO kriterijus skaičius tikagrelorą vartojusiems pacientams buvo didesnis negu vartojusiems klopido-relę. PLATO tyrimo metu nuo kraujavimo mirė nedaug pacientų: 20 (0,2%) vartojusių tikagrelorą ir 23 (0,3%) vartojusių klopido-relę (žr. 4.4 skyrių).

Pagal amžių, lytį, svorį, rasę, geografinį regioną, gretutines ligas, kartu vartojamus vaistinius preparatus ir anamnezę, įskaitant anksčiau buvusius insultus ir trumpalaikes išemijos atakas, bendros ar su procedūromis nesusijusio didžiojo kraujavimo pagal PLATO kriterijus rizikos numatyti negalima. Ypatingos rizikos grupių nei vienai kraujavimo rūšiai nenustatyta.

Su koronarinių arterijų šuntavimu susijęs kraujavimas. PLATO tyrimo metu 42% iš 1584 pacientų (12% kohortos), kuriems buvo atlikta koronarinių arterijų šuntavimo operacija, pasireiškė didysis mirtinas ar pavojingas gyvybei kraujavimas pagal PLATO kriterijus (skirtumo tarp gydymo grupių nebuvo). Nuo su koronarinių arterijų šuntavimu susijusio kraujavimo mirė po 6 abiejų gydymo grupių pacientus (žr. 4.4 skyrių).

Su koronarinių arterijų šuntavimu nesusijęs kraujavimas ir su procedūromis nesusijęs kraujavimas. Su koronarinių arterijų šuntavimu nesusijusių mirtinų ar pavojingų gyvybei kraujavimų pagal PLATO kriterijus pasireiškimo dažnis Possia ir klopido-relę grupių pacientams nesiskyrė, tačiau bendras didžiųjų kraujavimų pagal PLATO kriterijus pasireiškimo dažnis, didžiųjų kraujavimų pagal TIMI kriterijus pasireiškimo dažnis bei suminis didžiųjų ir mažųjų kraujavimų pagal TIMI kriterijus pasireiškimo skaičius vartojant tikagrelorą buvo didesni negu vartojant klopido-relę. Atmetus visus su procedūromis susijusius kraujavimus, gauti panašūs duomenys: vartojant tikagrelorą kraujavimas prasidėjo dažniau negu vartojant klopido-relę (2 lentelė). Dėl su procedūra nesusijusio kraujavimo tikagreloro vartojimą tekdavo nutraukti dažniau (2,9% pacientų) negu klopido-relę (1,2% pacientų) ($p < 0,001$).

Vidinis galvos kraujavimas. Vidinių galvos kraujavimų, nesusijusių su procedūromis, tikagrelorą vartojusiems pacientams užfiksuota daugiau (27 kraujavimai 26 pacientams, 0,3%) negu vartojusiems klopido-relę (14 kraujavimų, 0,2%). Mirė 11 tokių kraujavimą patyrusių tikagrelorą vartojusių ir 1 klopido-relę vartojęs pacientas. Bendras mirtino kraujavimo pasireiškimo dažnis nesiskyrė.

Dusulys

Vartojant Possia pasireiškia dusulys, oro stygiaus pojūtis. Dusulio grupės nepageidaujamų reiškinių (dusulys, dusulys ramybėje, dusulys fizinio metu, dusulio priepuoliai naktį ir naktinis dusulys) PLATO tyrimo metu iš viso pasireiškė 13,8% tikagrelorą ir 7,8% klopido-relę vartojusių pacientų. PLATO tyrimo metu 2,2% pacientų pasireiškusio dusulio priežastimi tyrėjai laikė Possia vartojimą ir 0,6% – klopido-relę. Keliais atvejais (0,14% tikagrelorą ir 0,02% klopido-relę vartojusių pacientų) dusulys buvo sunkus (žr. 4.4 skyrių), tačiau dauguma su dusuliu susijusių simptomų buvo lengvo ar vidutinio intensyvumo, dažniausiai būdavo vienas epizodas pradedant gydymą.

Astma ar LOPL sergantiems pacientams, vartojantiems tikagrelorą, palyginus su vartojančiais klopido-relę, gali būti didesnė nesunkaus dusulio (jis pasireiškė 3,29% tikagrelorą ir 0,53% klopido-relę vartojusių pacientų) ir sunkaus dusulio (jis pasireiškė 0,38% tikagrelorą ir 0,00% klopido-relę vartojusių pacientų) tikimybė. Šių sutrikimų absoliuti rizika tokiems pacientams buvo didesnė negu bendrai PLATO tyrimo populiacijai. Astma ar LOPL sergantys pacientai tikagrelorą turi vartoti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Maždaug 30% atvejų dusulys praėjo per 7 paras. Į PLATO tyrimą buvo įtraukiami iki tol staziniu širdies nepakankamumu, lėtine obstrukcine plaučių liga bei astma sirgę pacientai. Šiomis ligomis sirgusiems ir senyviems pacientams dusulys pasireiškėda dažniau. Dėl dusulio Possia vartojimą nutraukė 0,9%, klopidogrelis – 0,1% pacientų. Dažnesnis dusulio pasireiškimas vartojant Possia nebuvo susijęs su naujomis ar pasunkėjusiomis širdies ar plaučių ligomis (žr. 4.4 skyrių). Įtakos plaučių funkcijos tyrimų duomenims Possia neturi.

Tyrimai

Padidėjusi kreatinino koncentracija. PLATO tyrimo metu kreatinino koncentracija serume reikšmingai (> 30%) padidėjo 25,5% tikagrelorą ir 21,3% klopidogrelį vartojusių pacientų, > 50% – 8,3% tikagrelorą ir 6,7% klopidogrelį vartojusių pacientų. Daugiau kaip 50 % kreatinino koncentracija dažniau padidėdavo vyresniems kaip 75 metų (13,6% vartojusių tikagrelorą ir 8,8% vartojusių klopidogrelį), iki tyrimo sirgusiems sunkiu inkstų nepakankamumu (17,8% vartojusių tikagrelorą ir 12,5% vartojusių klopidogrelį) bei kartu vartojusiems angiotenzino receptorių blokatorių (11,2% vartojusių tikagrelorą ir 7,1% vartojusių klopidogrelį) pacientams. Vis dėlto nei su inkstais susijusių sunkių nepageidaujamų reiškinių dažnis, nei nepageidaujamų reiškinių, dėl kurių pacientai pasitraukė iš tyrimo, dažnis šioms gydymo grupėms nesiskyrė. Iš viso su inkstais susijusių nepageidaujamų reiškinių nustatyta 4,9% tikagrelorą ir 3,8% klopidogrelį vartojusių pacientų, tačiau susijusių su vaistinio preparato vartojimu tyrejai laikė panašų tokių reiškinių procentą – jų nustatyta 54 (0,6%) tikagrelorą ir 43 (0,5%) klopidogrelį vartojusiems pacientams.

Padidėjusi šlapimo rūgšties koncentracija. PLATO tyrimo metu šlapimo rūgšties koncentracija serume padidėjo virš viršutinės normos ribos 22% tikagrelorą ir 13% klopidogrelį vartojusių pacientų. Vidutinė šlapimo rūgšties koncentracija serume vartojant tikagrelorą padidėjo maždaug 15%, o vartojant klopidogrelį – maždaug 7,5%. Baigus vartoti tikagrelorą ji sumažėdavo maždaug iki 7%, o baigus vartoti klopidogrelį jos sumažėjimo nepastebėta. Gauti pranešimų apie nepageidaujamus reiškinius duomenimis, hiperurikemija pasireiškė 0,5% tikagrelorą ir 0,2% klopidogrelį vartojusių pacientų. Tyrejų nuomone, priežastinis ryšys tarp vaistinio preparato vartojimo ir šių nepageidaujamų reiškinių buvo 0,05% tikagrelorą ir 0,02% klopidogrelį vartojusių pacientų. Gautų pranešimų apie nepageidaujamus reiškinius duomenimis, podagra ir artritas pasireiškė 0,2% tikagrelorą ir 0,1% klopidogrelį vartojusių pacientų, tačiau nė vienas iš šių atvejų priežastinio ryšio tyrejai nenustatė.

4.9 Perdozavimas

Vienkartinės tikagreloro dozės iki 900 mg toleruojamos gerai. Tiriant vienkartinės dozės didinimą, ji riboja toksinis poveikis virškinimo traktui. Kitos klinikai reikšmingos nepageidaujamos reakcijos, kurių gali pasireikšti perdozavus, yra dusulys ir skilvelių veiklos pauzės (žr. 4.8 skyrių).

Perdozavusį pacientą reikia stebėti dėl galimų nepageidaujamų reakcijų, taip pat svarstyti EKG registravimo tikslumą.

Šiuo metu priešnuodžio Possia poveikiui pašalinti nežinoma ir nėra tikėtina, kad jis būtų pašalinamas dializės būdu (žr. 4.4 skyrių). Perdozavimas gydomas įprastinėmis priemonėmis. Tikėtinas Possia perdozavimo poveikis yra kraujavimo rizikos laikotarpio pailgėjimas, susijęs su trombocitų funkcijos slopinimu. Prasidėjus kraujavimui reikia imtis atitinkamų palaikomųjų priemonių.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – trombocitų agregacijos inhibitoriai, išskyrus hepariną, ATC kodas – B01AC24

Veikimo mechanizmas

Possia sudėtyje yra tikagreloro – cheminės ciklopentiltriazolpirimidinų (CPTP) grupės selektyvaus veikimo adenozino difosfato (ADF) receptorių antagonisto, kuris veikia P2Y₁₂ ADF receptorių ir gali

sutrikdyti nuo ADF priklausomą trombocitų aktyvinimą ir agregaciją. Tikagreloras yra aktyvus pavartotas per burną ir laikinai paveikia trombocitų P2Y₁₂ ADF receptorių. ADF prijungimo vietas jis pats neveikia, bet paveikia trombocitų P2Y₁₂ ADF receptorių ir taip neleidžia ADF perduoti signalo.

Farmakodinaminis poveikis

Veikimo pradžia

Stabilia išemine širdies liga sergantiems pacientams, vartojantiems acetilsalicilo rūgštį, tikagreloras greitai sukelia farmakologinį poveikį: jo sukeliamas vidutinis trombocitų agregacijos slopinimas praėjus 30 min. po 180 mg įsotinio dozės siekia apie 41%, stipriausias (89%) pasidaro praėjus 2-4 val. ir išlieka 2-8 val. po jos. 90% pacientų, pavartojusių tikagreloro, galutinis trombocitų agregacijos slopinimas pasiekdavo > 70% per 2 val.

Veikimo pabaiga

Planuojant koronarinių arterijų šuntavimo procedūrą reikia atsižvelgti į tai, kad su tikagreloru susijusio kraujavimo rizika būna didesnė negu susijusio su klopido greliu jo vartojimą nutraukus iki procedūros likus mažiau kaip 96 val.

Keitimo duomenys

Klopido grelį pakeitus tikagreloru, absoliutus trombocitų agregacijos slopinimas sustiprėja 26,4%, o tikagrelorą pakeitus klopido greliu – susilpnėja 24,5%. Klopido grelį galima pakeisti tikagreloru be antitrombocitinio poveikio pertraukos (žr. 4.2 skyrių).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

PLATO tyrime dalyvavo 18624 pacientai, kreipęsi per 24 val. nuo nestabilios krūtinės anginos, miokardo infarkto be ST pakilimo (non ST elevation myocardial infarction, NSTEMI) arba miokardo infarkto su ST pakilimu (ST elevation myocardial infarction, STEMI) simptomų pasireiškimo. Jie iš pradžių buvo gydomi vaistinėmis preparatais arba taikant perkutaninę koronarinę intervenciją (percutaneous coronary intervention, PCI) arba koronarinių arterijų šuntavimą (coronary artery bypass grafting, CABG) (žr. 4.1 skyrių).

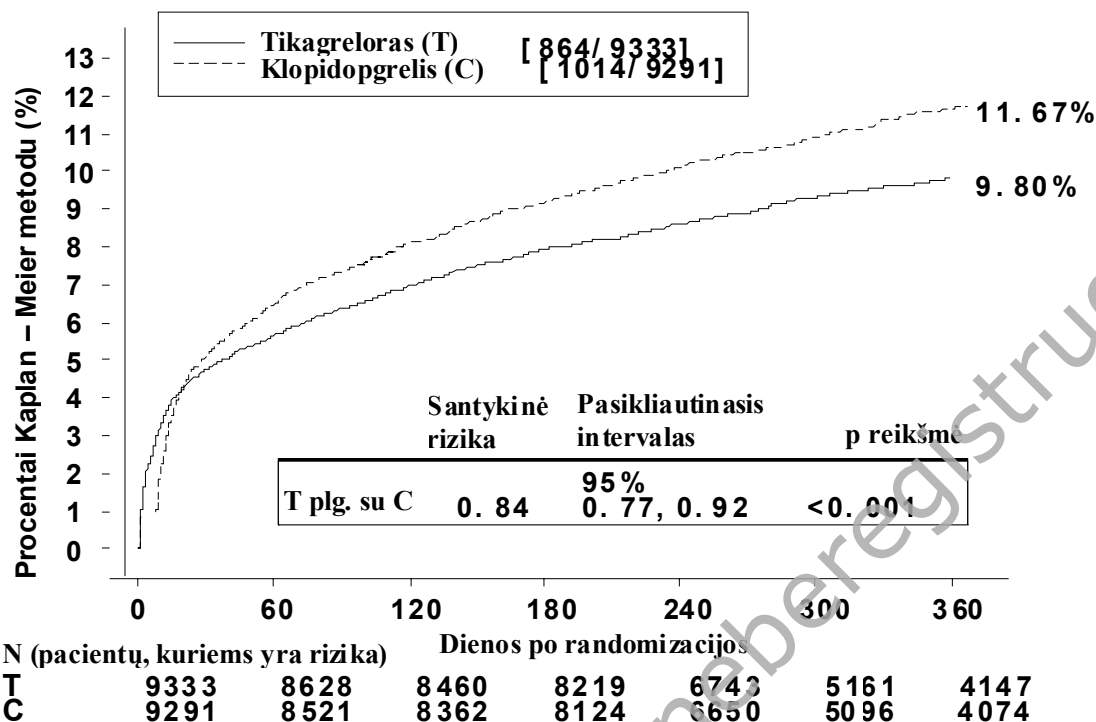
Pacientams kartu vartojus ASA, vertinant pagal suminį rodiklį (kardiovaskulinės mirtys, miokardo infarktai ir insultai) 90 mg tikagreloro 2 kartus per parą poveikis buvo palankesnis negu 75 mg klopido grelio per parą (skirtumą nulėmė kardiovaskulinės mirtys ir miokardo infarktai). Pacientai vartojo 300 mg klopido grelio įsotinio dozė (prieš numatomą perkutaninę koronarinę intervenciją buvo leidžiama vartoti 600 mg dozė) arba 180 mg tikagreloro įsotinio dozė.

Šie duomenys nustatyti anksti (absoliučios rizikos sumažėjimas [absolute risk reduction, ARR] 0,6% ir santykinės rizikos sumažėjimas [Relative Risk Reduction, RRR] 12% po 30–ąją parą) ir buvo stabilūs gydant 12 mėn.: absoliuti rizika sumažėjo [ARR] 1,9% per metus, santykinė rizika [RRR] – 16%. Tai leidžia manyti, kad tikagreloru tikslinga gydyti iki 12 mėn. (žr. 4.2 skyrių). 54 ūminių koronarinių sindromų ištiktiems pacientams vartojant tikagrelorą vietoje klopido grelio būtų išvengta vieno arterijų trombozės reiškinio, 91 pacientui vartojant tikagrelorą vietoje klopido grelio – vienos kardiovaskulinės mirties (žr. 1 pav. ir 3 lentelę).

Tikagreloro poveikis, palankesnis negu klopido grelio, nustatytas daugeliui pacientų pogrupių, sudarytų pagal svorį, lytį, cukrinio diabeto, trumpalaikių išemijos atakų, nehemoraginio insulto ar revaskuliarizacijos anamnezę, kartu vartojamus vaistinius preparatus, įskaitant heparinus, GpIIb/IIIa inhibitorius ir protonų siurblio inhibitorius (žr. 4.5 skyrių), galutinės diagnozės įvykį (miokardo infarktas su ST pakilimu, miokardo infarktas be ST pakilimo, nestabili krūtinės angina) ir atrankos į tyrimą metu planuotą gydymą (invazinis ar terapinis).

Pastebėta nestipri, bet reikšminga regiono įtaka gydomajam poveikiui: rizikos santykis pagal pagrindinį rodiklį tikagrelorą vartojusiems pacientams buvo palankesnis visame pasaulyje, išskyrus Šiaurės Ameriką, kurioje nustatytas palankesnis klopido grelio poveikis (joje tirti pacientai sudarė apie 10 % visos tirtos populiacijos) (įtakos p = 0,045). Papildoma analizė leidžia įtarti didesnės acetilsalicilo rūgšties dozės ryšį su mažesniu tikagreloro veiksmingumu. Ilgalaikiam gydymui kartu su Possia reikia vartoti 75-150 mg ASA (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

1 pav. pavaizduota apskaičiuotoji bendra visų pirmųjų įvykių, įtrauktų į sudėtinį rodiklį, rizika.



1 pav. Laikas iki pirmojo įvykio (kardiovaskulinės mirties, miokardo infarkto arba insulto) PLATO tyrimo metu

Possia, palyginus su klopidoogreliu, sumažino pagrindinio sudėtinio rodiklinio įvykio riziką tiek nestabilią krūtinės anginą ar miokardo infarktą be ST pakilimo, tiek miokardo infarktą su ST pakilimu patyrusių pacientų populiacijai (3 lentelė).

3 lentelė. Rodikliniai įvykiai PLATO tyrimo metu

	Possia (reiškinį patyrę pacientai, %) N=9333	Klopidoogrelis (reiškinį patyrę pacientai, %) N=9291	ARR ^a (% per metus)	RRR ^a (%) (95% CI)	p
Kardiovaskulinės mirtys, miokardo infarktai (išskyrus nebyliuosius) ir insultai	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Numatytos invazinės procedūros	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Numatytos terapinės procedūros	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^d
Kardiovaskulinės	3,8	4,8	1,1	21	0,0013

mirtys				(9, 31)	
Miokardo infarktai, išskyrus nebyliusius ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Insultai	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Mirtys dėl visų prižasčių, miokardo infarktai (išskyrus nebyliusius) ir insultai	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
Kardiovaskulinės mirtys, miokardo infarktai (iš viso), insultai, SRI, RI, TIA ir kiti ATE ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Mirtys dėl visų prižasčių	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^d
Nustatytos stento trombozės	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^d

^a ARR – absoliučios rizikos sumažėjimas, RRR – santykinės rizikos sumažėjimas = (1 – santykinė rizika) x 100%. Neigiamas RRR rodo padidėjusią santykinę riziką.

^b Išskyrus nebylių miokardo infarktą.

^c SRI (serious recurrent ischaemia) – sunki pasikartojanti išemija, RI (recurrent ischaemia) – pasikartojanti išemija, TIA (transient ischaemic attack) – trumpalaikė išemijos ataka, ATE (arterial thrombotic) – arterijų trombozės reiškiniai. Į bendrą miokardo infarktų skaičių įskaičiuoti ir nebylieji, kurių nustatymo data laikyta jų pasireiškimo data.

^d Nominali reikšmingumo reikšmė. Visos kitos yra formaliai reikšmingos statistikai pagal iš anksto pasirinktą hierarchinį metodą.

Holter tyrimo dalis

PLATO tyrimo metu tirdami skilvelių veiklos pauzių ir kitokių aritmijos epizodų pasireiškimą, tyrėjai atliko Holter monitoringą beveik 3000 pacientų, iš kurių maždaug 2000 duomenys buvo užregistruoti ūminėje koronarinių sindromų fazėje ir po 1 mėn. Pagrindinis tirtas rodiklis buvo ≥ 3 sek. trukmės skilvelių veiklos pauzių pasireiškimas. Ūminės fazės metu tokių skilvelių veiklos pauzių nustatyta daugiau tikagrelorą (6%) negu klopidoğrelį (3,5%) vartojusių pacientų, po 1 mėn. šie skaičiai buvo atitinkamai 2,2% ir 1,6% (žr. 4.4 skyrių). Skilvelių veiklos pauzių ūminės koronarinių sindromų fazės metu vartojant tikagrelorą labiau padaugėjo pacientams, kurių anamnezėje buvo stazinis širdies nepakankamumas (jų patyrė 9,2% tokių pacientų palyginus su 5,4% niekada staziniu širdies nepakankamumu nesirgusių pacientų; klopidoğrelį vartojusiems pacientams šie skaičiai buvo atitinkamai 4% ir 3,6%). Praėjus mėnesiui po ūminių koronarinių sindromų pasireiškimo tokio skirtumo nenustatyta (vartojant tikagrelorą šie skaičiai buvo atitinkamai 2% ir 2,1%, vartojant klopidoğrelį – 3,2% ir 1,4%). Su šiuo skirtumu susijusių neigiamų klinikinių pasekmių (įskaitant stimuliatorių implantavimą) šiai pacientų populiacijai nebuvo.

PLATO genetinė tyrimo dalis

PLATO tyrime dalyvavusių 10285 pacientų genotipų analizė pagal CYP2C19 ir ABCB1 genus suteikė informacijos apie ryšį tarp genotipo grupių ir PLATO tyrimo metų gautų rodiklių. Vertinant pagal didžiųjų kardiovaskulinių reiškinų rizikos sumažėjimą, pacientų genotipas pagal CYP2C19 ir ABCB1 reikšmingos įtakos palankesniau už klopidoğrelio tikagreloro poveikiui neturėjo. Panašiai kaip bendrais PLATO tyrimo duomenimis, suminis didžiųjų kraujavimų pagal PLATO kriterijus skaičius vartojant tikagrelorą ir klopidoğrelį CYP2C19 ar ABCB1 genotipų pacientams nesiskyrė. Pacientams, neturintiems vieno ar daugiau funkcionuojančių CYP2C19 alelių, vartojant tikagrelorą pasireiškė daugiau su koronarinių arterijų šuntavimu nesusijusių didžiųjų kraujavimų pagal PLATO kriterijus negu vartojant klopidoğrelį, o neturintiems nefunkcionuojančių alelių tokių kraujavimų skaičius buvo panašus kaip vartojant klopidoğrelį.

Suminis saugumo ir veiksmingumo rodiklis

Suminis saugumo ir veiksmingumo rodiklis, apimantis kardiovaskulines mirtis, miokardo infarktus, insultus ir didžiuosius kraujavimus pagal PLATO kriterijus, rodo, kad 12 mėn. laikotarpį po ūminių koronarinių sindromų pasireiškimo Possia veiksmingumo, didesnio už klopido grelio, naudos didžiųjų kraujavimo reiškinį rizika nenusveria (ARR 1,4%, RRR 8%, santykinė rizika – 0,92; $p = 0,0257$).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra nereikalauja išpareigoti pateikti rezultatų tyrimų, atliktų su Possia visuose vaikų pogrupiuose, suteiktai indikacijai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Tikagreloro farmakokinetika yra tiesinė, jo ir jo aktyvaus metabolito AR-C124910XX ekspozicijos būna maždaug proporcingos dozei iki 1260 mg.

Rezorbcija

Tikagreloro rezorbcija yra greita, t_{max} mediana yra apie 1,5 val. Pagrindinis (aktyvus) cirkuliuojantis tikagreloro metabolitas AR-C124910XX taip pat susidaro greitai, jo t_{max} mediana yra apie 2,5 val. Pavartojus 90 mg tikagreloro nevalgius per burną, C_{max} būna 529 ng/ml, $AUC = 3451$ ng×val./ml. Metabolito ir nepakitusio tikagreloro C_{max} santykis būna 0,28, $AUC = 0,42$.

Apskaičiuotasis tikagreloro vidutinis biologinis įsisavinamumas yra 36%. Kiebus maistas sukėlė tikagreloro AUC padidėjimą 21% ir jo aktyvaus metabolito C_{max} sumažėjimą 22%, tačiau įtakos tikagreloro C_{max} ir jo aktyvaus metabolito AUC neturėjo. Šių skirtumų klinikinė reikšmė laikoma minimalia, todėl tikagrelorą galima gerti valgant arba kitu laiku. Tikagreloras ir jo aktyvus metabolitas yra P-gp substratai.

Pasiskirstymas

Tikagreloro pusiausvyrinis pasiskirstymo tūris yra 87,5 l. Didelė tikagreloro ir jo aktyvaus metabolito dalis (> 99%) būna prisijungusi prie žmogaus plazmos baltymų.

Biotransformacija

CYP3A4 yra pagrindinis tikagrelorą metabolizuojantis ir jo aktyvaus metabolito susidarymą skatinantis fermentas, o jų sąveika su kitais CYP3A substratais įvairuoja nuo aktyvinimo iki slopinimo.

Pagrindinis tikagreloro metabolitas yra AR-C124910XX (jis yra aktyvus – tą rodo jungimosi prie trombocitų P2Y₁₂ ADF receptorių tyrimų *in vitro* duomenys). Aktyviojo metabolito sisteminė ekspozicija sudaro maždaug 30-40% tikagreloro ekspozicijos.

Eliminacija

Pagrindinis tikagreloro eliminacijos būdas yra metabolizmas kepenyse. Pavartojus radioaktyviu izotopu žymėto tikagreloro, išskirto randama maždaug 84% radioaktyvumo (57,8% išmatose, 26,5% šlapime). Tikagreloro ir jo aktyvaus metabolito kiekis šlapime atitiko po mažiau kaip 1 % pavartotos dozės. Pagrindinis aktyvaus metabolito eliminacijos būdas tikriausiai yra išskyrimas su tulžimi. Vidutinis tikagreloro $t_{1/2}$ buvo maždaug 7 val., jo aktyvaus metabolito – 8,5 val.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Populiacinė farmakokinetikos analizė parodė didesnę tikagreloro (C_{max} ir AUC – maždaug po 25%) ir jo aktyvaus metabolito ekspoziciją ūminių koronarinių sindromų ištiktiems senyviems (75 metų ir vyresniems) pacientams negu jaunesniems, tačiau šie skirtumai nelaikomi reikšmingais klinikai (žr. 4.2 skyrių).

Vaikai

Possia poveikis vaikų populiacijai netirtas (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Lytis

Moterims nustatyta didesnė tikagreloro ir jo aktyvaus metabolito ekspozicija negu vyrams, tačiau šie skirtumai nelaikomi reikšmingais klinikai.

Inkstų nepakankamumas

Sunkių inkstų nepakankamumu (kreatinino klirensas < 30 ml/min.) sergantiems pacientams nustatyta maždaug 20% mažesnė tikagreloro ir jo aktyvaus metabolito ekspozicija negu turintiems normalią inkstų funkciją (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų nepakankamumas

Lengvu kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams tikagreloro C_{max} ir AUC buvo atitinkamai 12 % ir 23 % didesni negu atitinkamiems sveikiems asmenims (žr. 4.2 skyrių). Tikagreloro poveikis vidutinio laipsnio ar sunkių kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams netirtas, todėl jiems šio vaistinio preparato vartoti negalima (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Rasė

Vidutinis biologinis įsisavinamumas pacientams azijiečiams buvo 39% didesnis negu kaukaziečiams (baltiesiems). Pacientams, save identifikavusiems juodaisiais, tikagreloro biologinis įsisavinamumas buvo 18% mažesnis negu kaukaziečiams. Atliekant klinikinius farmakologinius tyrimus nustatyta tikagreloro ekspozicija (C_{max} ir AUC) japonų rasės asmenims yra maždaug 40% (koreguota pagal kūno svorį – 20%) didesnė negu kaukaziečiams.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Tikagreloro ir jo pagrindinio metabolito įprastų farmakologinio saugumo, vienos dozės ir kartotinių dozių toksiškumo bei genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys nepriimtinos nepageidaujamų poveikių rizikos žmogui neparodė.

Esant klinikai reikšmingai ekspozicijai, kelioms gyvūnų rūšims nustatyta virškinimo trakto sutrikimų (žr. 4.8 skyrių).

Žiurkių patelėms didelės tikagreloro dozės sukėlė gimdos navikų (adenokarcinomų) ir kepenų adenomų padažnėjimą. Tikėtinas gimdos navikų atsiradimo mechanizmas yra sutrikusi hormonų pusiausvyra, dėl kurios gali atsirasti navikų žiurkėms. Tikėtinas kepenų adenomų atsiradimo mechanizmas yra graužikams specifinė kepenų fermentų indukcija. Dėl to manoma, kad nustatyti kancerogeniškumo duomenys neturėtų būti reikšmingi žmonėms.

Žiurkėms skiriant šio vaistinio preparato dozėmis, sukeliančiomis toksiškus poveikius vaikingoms patelėms, nustatyta vystymosi anomalijų (saugumo riba – 5,1). Vaikingoms triušių patelėms davus šio vaistinio preparato didelėmis, bet toksiškus poveikius joms nesukeliančiomis dozėmis, nustatytas neįvykis jų vaisių kepenų brendimo ir skeleto vystymosi sulėtėjimas (saugumo riba – 4,5).

Su žiurkėmis ir triušiais atlikti tyrimai parodė toksiškus poveikius reprodukcijai: šiek tiek sumažėjo vaikingų patelių svorio prieaugis, atsivestų jauniklių gyvybingumas ir atsivedimo svoris, jie lėčiau augo. Tikagreloras sukėlė ciklo nereguliarumą (dažniausiai jie užsitęsdavo) žiurkių patelėms, tačiau tokios bendram žiurkių patinų ir patelių vaisingumui neturėjo. Su radioaktyviu izotopu žymėtu tikagreloru atlikti farmakokinetikos tyrimai parodė nepakitusio tikagreloro ir jo metabolitų išskyrimą su žiurkių pienu (žr. 4.6 skyrių).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Šerdis

Manitolis (E421)
Dibazinis kalcio fosfatas
Magnio stearatas (E470b)
Karboksimetilkrakmolo natrio druska
Hidroksipropilceliuliozė (E463)

Plėvelė

Talkas
Titano dioksidas (E171)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Makrogolis 400
Hipromeliozė (E464)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis, jos turinys

- Permatomos PVC-PVDC / Al lizdinės plokštelės (su saulės ir mėnulio simboliais) po 10 tablečių. Dėžutėje yra 60 tablečių (6 lizdinės plokštelės) arba 180 tablečių (18 lizdinių plokštelių).
- Permatomos PVC-PVDC / Al kalendorinės lizdinės plokštelės (su saulės ir mėnulio simboliais) po 14 tablečių. Dėžutėje yra 14 tablečių (1 lizdinė plokštelė), 56 tabletės (4 lizdinės plokštelės) arba 168 tabletės (12 lizdinių plokštelių)
- PVC-PVDC / Al perforuotos vienadozės permatomos lizdinės plokštelės po 10 tablečių. Dėžutėje yra 100 tablečių (10 lizdinių plokštelių).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Švedija

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/656/001-006

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Pirmosios rinkodaros teisės suteikimo data – 2010 m. gruodžio 3 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu>.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Švedija

arba

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

Farmakologinio budrumo sistema

Rinkodaros teisės turėtojas turi užtikrinti rinkodaros teisės bylos 1.8.1 modulyje aprašytos farmakologinio budrumo sistemos buvimą ir funkcionavimą, prieš šį vaistinį preparatą pateikdamas į rinką ir jam esant rinkoje.

Rizikos valdymo planas

Rinkodaros teisės turėtojas įsipareigoja vykdyti farmakologinio budrumo veiklą, išsamiai aprašytą farmakologinio budrumo plane, pateiktame rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulio rizikos valdymo plane ir Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) suderintuose jo atnaujinimuose.

Remiantis CHMP žmonėms skirtų vaistinių preparatų rizikos valdymo sistemų rekomendacijomis, atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas kartu su kitu periodiškai atnaujinamu saugumo protokolu (PSUR).

Be to, atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- gavus naujos informacijos, kuri gali įtakoti esamą saugumo specifikaciją, farmakologinio budrumo planą arba rizikos mažinimo veiklą;
- per 60 dienų po to, kai pasiekiamas svarbus farmakologinio budrumo arba rizikos mažinimo etapas;
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai.

- **SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

Nereikia.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

A. ŽENKLINIMAS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS**90 mg PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Possia 90 mg plėvele dengtos tabletės
Tikagreloras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 90 mg tikagreloro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

14 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės
60 plėvele dengtų tablečių
100x1 plėvele dengtų tablečių
168 plėvele dengtos tabletės
180 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Švedija

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/10/656/001 60 plėvele dengtų tablečių
EU/1/10/656/002 180 plėvele dengtų tablečių
EU/1/10/656/003 14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/10/656/004 56 plėvele dengtos tabletės
EU/1/10/656/005 168 plėvele dengtos tabletės
EU/1/10/656/006 100x1 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

possia 90 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

PERFORUOTA VIENADOŽĖ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (100 × 1 TABLEČIŲ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Possia 90 mg tabletės
ticagrelorum

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

AstraZeneca AB

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (10 TABLEČIŲ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Possia 90 mg tabletės
ticagrelorum

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

AstraZeneca AB

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Saulės / mėnulio simboliai

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

KALENDORINĖ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (14 TABLEČIŲ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Possia 90 mg tabletės
ticagrelorum

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

AstraZeneca AB

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS, <DONACIJA IR PREPARATO KODAI>

Lot

5. KITA

Pr A T K Pn Š S
Saulės / mėnulio simboliai

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Vaistinis preparāts neregistrēots

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Possia 90 mg plėvele dengtos tabletės Tikagreloras

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Lapelio turinys

1. Kas yra Possia ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Possia
3. Kaip vartoti Possia
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Possia
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Possia ir kam jis vartojamas

Kas yra Possia?

Possia sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos tikagreloru. Ji priklauso taip vadinamiems antitrombocitiniams vaistams.

Kaip veikia Possia?

Possia veikia ląsteles, vadinamas trombocitais. Trombocitai yra labai mažos kraujo ląstelės, kurias padeda stabdyti kraujavimą, sulipdamos viena su kita ir užkimšdamos mažas skylutes įpjautose ar kitaip pažeistose kraujagyslėse.

Deja, trombocitai taip pat gali sudaryti krešulių pažeistų širdies ir smegenų kraujagyslių viduje. Tai gali būti labai pavojinga, kadangi:

- krešulys gali visą užkirsti kelią kraujo tėkmei – tuomet gali ištikti širdies priepuolis (miokardo infarktas) arba insultas;
- krešulys gali dalinai užkirsti kelią kraujo tėkmei į širdį ir pabloginti jos kraujotaką – tuomet gali prasidėti krūtinės skausmas, kuris atsiranda ir išnyksta (taip vadinama nestabili krūtinės angina).

Possia padeda neleisti trombocitams sulipti vienas su kitu ir tokiu būdu trukdo susidaryti kraujo krešulvi, kuris gali pabloginti kraujotaką.

Kam vartojamas Possia?

Possia tinka vartoti tik suaugusiems žmonėms. Gydytojas Jums paskyrė Possia, kadangi Jus ištiko:

- miokardo infarktas (širdies priepuolis) *arba*
- nestabili krūtinės angina (krūtinės skausmas, kuris nėra gerai valdomas).

Possia mažina riziką patirti naują širdies priepuolį, insultą ar numirti nuo ligos, susijusios su Jūsų širdimi ar kraujagyslėmis.

2. Kas žinotina prieš vartojant Possia

Possia vartoti negalima:

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) tikagrelorui arba bet kuriai pagalbinei Possia medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūsų organizme vyksta arba neseniai vyko kraujavimas, pvz., iš skrandžio ar žarnų opos;
- jeigu Jūs sergate vidutinio sunkumo arba sunkia kepenų liga;
- jeigu Jūs vartojate kurį nors iš šių vaistų: ketokonazolą (nuo grybelių infekcijos), klaritromiciną (nuo bakterijų infekcijos), nefazodoną (nuo depresijos), ritonavirą arba atazanvirą (nuo ŽIV infekcijos ir AIDS);
- jeigu Jus buvo ištikęs insultas dėl kraujavimo į smegenis.

Jeigu turite kurią nors iš aukščiau išvardytų problemų, Possia Jums vartoti negalima. Jei abejojate, tai pasikonsultuokite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Possia.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš pradėdami vartoti Possia pasikonsultuokite su gydytoju, vaistininku arba odontologu, jeigu:

- Jums padidėjusi kraujavimo rizika dėl:
 - neseniai patirtos didelės traumos;
 - neseniai atliktos operacijos (įskaitant dantų);
 - ligos, dėl kurios sutrinka kraujo krešėjimas;
 - neseniai buvusio kraujavimo iš skrandžio arba žarnų (pvz., dėl skrandžio opos arba storosios žarnos polipų);
 - rengiatės operacijai (įskaitant dantų) Possia vartojimo laikotarpiu. Tai svarbu dėl kraujavimo rizikos padidėjimo. Gydytojas gali Jums nurodyti nutraukti Possia vartojimą likus 7 paroms iki operacijos;
 - Jūsų širdies susitraukimų dažnis yra per mažas (mažesnis kaip 60 kartų per minutę) ir neturite įdėto širdies ritmą reguliuojančio prietaiso (stimuliatoriaus);
 - Jūs sergate astma ar kita plaučių liga arba Jūsų kvėpavimas sutrikęs dėl kitos priežasties.
 - Jūsų kraujo tyrimas buvo parodęs, kad kraujyje yra daugiau, negu paprastai, šlapimo rūgšties.
- Jeigu turite kurią nors iš aukščiau išvardytų problemų arba dėl to abejojate, tai pasikonsultuokite su gydytoju, vaistininku arba odontologu, prieš pradėdami vartoti Possia.

Vaikams

Possia nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams (iki 18 metų).

Kiti vaistai ir Possia

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto ir augalinius, arba maisto papildų, arba jeigu dėl to nesate tikri, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai svarbu dėl to, kad Possia gali keisti kai kurių kitų vaistų veikimą, o kai kurie kiti vaistai – Possia veikimą.

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų:

- daugiau 40 mg per parą simvastatino ar lovastatino (vaistų padidėjusiai cholesterolio koncentracijai mažinti);
- rifampicino (antibiotiko), fenitoino, karbamazepino ar fenobarbitalio (jų skiriama norint išvengti traukulių), deksametazono (jo skiriama uždegimams ir imuninėms ligoms gydyti), digoksiną (jo skiriama širdies nepakankamumui gydyti), ciklosporino (jo skiriama persodintų organų atmetimo reakcijoms slopinti), kvinidino ar diltiazemo (jų skiriama nuo širdies ritmo sutrikimų), beta blokatorių ar verapamilio (jų skiriama padidėjusiam kraujospūdžiui mažinti).

Pasakyti gydytojui arba vaistininkui ypač svarbu, jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų, galinčių didinti kraujavimo pavojų:

- geriamųjų antikoagulantų, dažnai vadinamų kraują skystinančiais vaistais (varfarino);
- nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (santrumpa – NVNU), dažnai vartojamų skausmui malšinti (pvz., ibuprofeno ar naprokseno);
- selektyvių serotonino reabsorbcijos inhibitorių (santrumpa – SSRI), pvz., paroksetino, sertralino arba citalopramo (jų skiriama nuo depresijos);
- kitų vaistų, ypač ketokonazolo (nuo grybelių infekcijos), klaritromicino (nuo bakterijų infekcijos), nefazodono (nuo depresijos), ritonaviro arba atazanaviro (nuo ŽIV infekcijos ir AIDS), cizaprido (nuo rėmens), skalsių alkaloidų (nuo migreninio galvos skausmo).

Priminkite gydytojui, kad vartojate Possia, jeigu jis Jums skiria fibrinolizę skatinančių vaistų, dažnai vadinamų tirpdančiais krešuliais (pvz., streptokinazės ar alteplazės), kadangi gali padidėti kraujavimo pavojus.

Possia vartojimas su maistu ir gėrimais

Possia galima vartoti valgant ar kitu laiku.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia arba galite pastoti, Possia vartoti Jums nerekomenduojama. Kol vartoja šio vaisto, moterys turi taikyti atitinkamą kontracepciją, kad nepastotų.

Jeigu žindote kūdikį, prieš pradėdama vartoti Possia apie tai pasakykite gydytojui, kuris papasakos apie Possia vartojimo žindymo laikotarpiu naudą ir riziką.

Prieš vartojant bet kokį vaistą nėštumo ar žindymo laikotarpiu, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Possia neturėtų įtakoti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus.

3. Kaip vartoti Possia

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kokią dozę vartoti

- Pradinę dozę sudaro 2 tabletės, kurios išgeriamos iš karto (tai taip vadinama 180 mg įsotinimo dozė). Paprastai ji geriama ligoninėje.
- Po šios pradinės dozės paprastai vartojama po vieną 90 mg tabletę 2 kartus per parą iki 12 mėn. (išskyrus atvejus, kai gydytojas nurodo kitaip). Gerkite Possia kasdien maždaug tuo pačiu laiku (pvz., po vieną tabletę ryte ir vakare).

Gydytojas paprastai nurodo kartu vartoti acetilsalicilo rūgštis, kurios yra daugelio vaistų, vartojamų norint išvengti kraujo krešulių susidarymo, sudėtyje. Taip pat gydytojas nurodys reikalingą acetilsalicilo rūgštis dozę (paprastai ji būna 75-150 mg per parą).

Kaip vartoti Possia

- Šį vaistą galima gerti valgant arba kitu laiku.
- Kada išgėrėte pakutinę Possia tabletę, galite patikrinti pažiūrėję į lizdinę plokštelę, ant kurios nupiešta saulė, kuri reiškia rytą, ir mėnulis, kuris reiškia vakarą. Tokiu būdu prisiminsite, ar išgėrėte šio vaisto dozę.

Pavartojus per didelę Possia dozę

Išgėrę daugiau Possia negu reikia, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją arba vykite ligoninę, pasiėmę vaisto pakuotę. Pavartojus per didelę šio vaisto dozę, gali padidėti kraujavimo pavojus.

Pamiršus pavartoti Possia

- Užmiršę išgerti vieną dozę, kitą gerkite įprastu laiku įprasto dydžio.
- Negalima vartoti dvigubos dozės (dviejų dozių iš karto) norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Possia

Nenutraukite Possia vartojimo nepasitarę su gydytoju. Vartokite Possia reguliariai, kol gydytojas jo skiria. Nutraukus Possia vartojimą gali padidėti rizika patirti naują širdies priepuolį ar insultą, taip pat numirti nuo ligos, susijusios su Jūsų širdimi ar kraujagyslėmis.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Vartojant šį vaistą, gali pasireikšti žemiau išvardytas šalutinis poveikis.

Žemiau išvardytų šalutinio poveikio atvejų dažnis apibūdinamas taip: dažni (pasireiškia nuo 1 iki 10 vartotojų iš 100), nedažni (pasireiškia nuo 1 iki 10 vartotojų iš 1000), reti (pasireiškia nuo 1 iki 10 vartotojų iš 10000).

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją pastebėję bent vieną iš žemiau išvardytų sutrikimų, kadangi Jums gali reikėti skubios gydytojo pagalbos.

- **Insulto požymiai, pvz.:**

- staiga pasireiškę rankos, kojos arba veido nejautra ar silpnumas, ypač jei šie sutrikimai yra tik vienoje kūno pusėje;
- staiga sutrikusi orientacija, pasunkėjusi kalba ar pablogėjęs gebėjimas suprasti kitus žmones;
- staiga pasunkėjęs ėjimas arba sutrikusi pusiausvyra ar koordinacija;
- staiga be aiškios priežasties prasidėjęs galvos svaigimas arba suprus galvos skausmas.

Aukščiau išvardyti insulto, kurį sukelia kraujavimas į smegenis, požymiai. Jis ištinka nedažnai.

- **Kraujavimas.** Įvairaus pobūdžio kraujavimas yra dažnas, o stiprus, galintis sukelti pavojų gyvybei – nedažnas. Gali pasireikšti, pvz., toks kraujavimas:
 - kraujavimas iš nosies (dažnai);
 - kraujas šlapime (nedažnai);
 - juodos išmatos arba kraujas jose (dažnai);
 - kraujas akyje (nedažnai);
 - kraujo atkosėjimas ar vėmimas krauju (nedažnai);
 - kraujavimas iš makšties – gausus arba kitu laiku negu normalios mėnesinės (nedažnai);
 - gausus kraujavimas po operacijos, įsijovus ir iš žaizdų (dažnai);
 - kraujavimas iš skrandžio sienelės (opos) (nedažnai);
 - kraujavimas iš dantenu (nedažnai);
 - kraujas ausyje (retai);
 - vidinis kraujavimas (retai);
 - kraujavimas į šlapimui, sukeliantis patinimą ir skausmą (retai).

Pasitarkite su gydytoju pajutę šį sutrikimą:

- **dusulys (oro trūkumas).** Jis pasireiškia dažnai. Dusulio priežastis gali būti širdies liga, Possia šalutinis poveikis ir kt. Jeigu dusulys sunkėja arba ilgai nepraeina, apie jį pasakykite gydytojui, kuris nuspręs, ar nereikia keisti gydymo arba atlikti papildomų tyrimų.

Kiti galimi šalutinio poveikio atvejai

Dažni (pasireiškia nuo 1 iki 10 žmonių iš 100)

- Kraujosruvos.

Nedažni (pasireiškia nuo 1 iki 100 žmonių iš 1000)

- Alerginė reakcija – jos požymiai gali būti išbėrimas, niežulys arba veido, lūpų ar liežuvio patinimas (žr. 2 skyrių „Kas žinotina prieš vartojant Possia“).
- Galvos skausmas.
- Galvos svaigimas ar sukimasis (lyg aplinkui viskas suktųsi).
- Pilvo skausmas.
- Viduriavimas ar nevirškinimas.
- Pykinimas ar vėmimas.

- Išbėrimas.
- Niežulys.
- Skrandžio uždegimas (gastritas).

Reti (pasireiškia nuo 1 iki 10 žmonių iš 10000)

- Vidurių užkietėjimas.
- Dilgčiojimo pojūtis.
- Sutrikusi orientacija.

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. Kaip laikyti Possia

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Possia sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra tikagreloras. Plėvele dengtoje tabletėje yra 90 mg tikagreloro.
- Pagalbinės medžiagos yra:
tabletės šerdyje: manitolis (E421), dibazinis kalcio fosfatas, karboksimetilkrakmolo natrio druska, hidroksipropilceliuliozė (E463), magnio stearatas (E470b);
tabletės plėvelėje: hipromeliozė (E464), titano dioksidas (E171), talkas, makrogolis 400 ir geltonasis geležies oksidas (E172).

Possia išvaizda ir kiekis pakuotėje

Plėvele dengta tabletė (tabletė): tabletė yra apvali, abipus išgaubta, geltona, dengta plėvele, jos viena pusė pažymėta „90“ ir žemiau „T“.

Possia tiekiamas:

- įprastinėse lizdinėse plokštelėse (su saulės ir mėnulio simboliais) po 60 ir 180 tablečių dėžutėse;
- kalendorinėse lizdinėse plokštelėse (su saulės ir mėnulio simboliais) po 14, 56 ir 168 tabletes dėžutėse;
- perforuotose lizdinėse plokštelėse po 100 x 1 tablečių dėžutėje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

Rinkodaros teisės turėtojas

AstraZeneca AB
 S-151 85
 Södertälje
 Švedija

Gamintojas

AstraZeneca AB
 Gärtunavägen
 SE-151 85

Södertälje
Švedija

Gamintojas
AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Maccelsfield, Cheshire, SK10 2NA
Jungtinė Karalystė

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

NV AstraZeneca SA
Tel: +32 2 370 48 11

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

AstraZeneca kft
Tel.: + 36 23 517 300

Česká republika

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: + 356 2277 8000

Danmark

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

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: + 49 41 03 7080

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: + 47 21 00 64 00

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: + 30 2 106871500

Polska

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

España

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

Portugal

Medifar Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: + 351 21 499 74 00

France

AstraZeneca
Tel: + 33 1 41 29 40 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: + 40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: + 353 1 609 7100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: + 386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

AstraZeneca AB o.z.
Tel: + 421 2 5737 7777

Italia

AstraZeneca S.p.A.

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy

Tel: + 39 02 98011

Puh/Tel: + 358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: + 371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: + 44 1582 836 836

Lietuva

UAB AstraZeneca
Tel: +370 5 2660550

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Vaistinis preparatas neberegistruotas