

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Possia 90 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena apvalkotā tablete satur 90 mg tikagrelora (*ticagrelor*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes (tabletes).

Apaļas, abpusēji izliektas, dzeltenas tabletes ar apzīmējumu „90” virs „T” vienā pusē un gredzena no otras puses.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Possia, lietojot kopā ar acetilsalicilskābi (ASS), ir indicēts aterotrombotisku traucējumu profilaksei pieaugušiem pacientiem ar akūtu koronāro sindromu (nestabilu stenokardiju, miokarda infarktu bez ST segmenta pacēluma (*non ST elevation Myocardial Infarction* [NSTEMI]) vai miokarda infarktu ar ST segmenta pacēlumu (*ST elevation Myocardial Infarction* [STEMI])); tostarp medikamentozi ārstētiem pacientiem un tiem, kas ārstēti ar perkutānu koronāru iejaukšanos (PKI) vai koronārās artērijas šuntēšanu (KAŠ).

Papildus informāciju skatīt apakšpunktā 5.1.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Possia terapija jāsāk ar vienreizēju 180 mg piesātinošo devu (divas tabletes pa 90 mg) un pēc tam jāturpina lietot pa 90 mg divreiz dienā.

Pacientiem, kuri lieto Possia, katru dienu jālieto arī ASS, izņemot gadījumus, kad ir specifiskas kontraindikācijas. Possia jālieto kopā ar ASS uzturošo devu 75-100 mg (skatīt 5.1 apakšpunktā).

Ārstēšanu ieteicams veikt līdz 12 mēnešus ilgi, izņemot gadījumus, kad Possia lietošanas pārtraukšana ir klīniski indicēta (skatīt 5.1 apakšpunktā). Lietošanas pieredze ilgāk par 12 mēnešiem ir ierobežota.

Pacientiem ar akūtu koronāro sindromu (AKS) priekšlaicīga jebkāda antiagreganta, tostarp Possia lietošanas pārtraukšana var palielināt kardiovaskulāras nāves vai miokarda infarkta risku pacienta pamatslimības dēļ. Tāpēc jāizvairās no priekšlaicīgas terapijas pārtraukšanas.

Jāizvairās no terapijas kļūdām. Pacientam, kurš izlaiž Possia devu, jālieto tikai viena 90 mg tablete (nākamā deva) plānotajā laikā.

Pacienti, kuri lieto klopidoģrelu, var nekavējoties pāriet uz Possia lietošanu, ja nepieciešams (skatīt 5.1 apakšpunktā). Terapijas nomaīņa no prasugrela uz Possia nav pētīta.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2 apakšpunktā).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2 apakšpunktā). Informācija par pacientu, kam tiek veikta nieru dialīze, ārstēšanu nav pieejama un tādēļ Possia šiem pacientiem nav ieteicams.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Possia nav pētīts pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem. Lietošana pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem ir kontrindicēta (skatīt 4.3, 4.4 un 5.2 apakšpunktā).

Pediātriskā populācija

Nav informācijas par Possia drošumu un efektivitāti bērniem, kuri jaunāki par 18 gadiem, lietojot to pieaugušajiem apstiprinātajās indikācijās. Dati nav zināmi (skatīt 5.1 un 5.2 apakšpunktā).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. Possia var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām (skatīt 4.8 apakšpunktā).
- Aktīva patoloģiska asiņošana.
- Intrakraniāla asiņošana anamnēzē (skatīt 4.8 apakšpunktā).
- Vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi (skatīt 4.2, 4.4 un 5.2 apakšpunktā).
- Tikagrelora vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram ketokonazolu, klaritromicīnu, nefazadonu, ritonaviru un atazanaviru) ir kontrindicēta, jo vienlaikus lietošana var ievērojami palielināt tikagrelora ietekmi (skatīt 4.4 un 4.5 apakšpunktā).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Asiņošanas risks

3. fāzes centrālajā pētījumā (PLATO [*PLA*Telet *Inhibition and Patient Outcomes*], 18 624 pacienti) galvenie izslēgšanas kritēriji ietvēra asiņošanas risku, klīniski nozīmīgu trombocitopēniju vai anēmiju, iepriekšēju intrakraniālu asiņošanu, gastrointestinālu asiņošanu pēdējo 6 mēnešu laikā vai lielas operācijas iepriekšējo 30 dienu laikā. Pacientiem ar akūtu koronāro sindromu, kuri terapijā saņēma Possia un ASS, novēroja ar KAŠ nesaistītu palielinātu smagas asiņošanas risku un vairāk arī citus asiņošanas gacījumus, kur nepieciešama medicīniska iejaukšanās, t.i., vieglu un smagu PLATO asiņošanu, bet ne letālu vai dzīvībai bīstamu asiņošanu (skatīt 4.8 apakšpunktā).

Tāpēc Possia lietošana pacientiem ar diagnosticētu palielinātu asiņošanas risku jāizvērtē, ņemot vērā ieguvumu, ko sniedz aterotrombotisko traucējumu novēršana. Ja klīniski indicēts, Possia šādām pacientu grupām jālieto piesardzīgi:

- pacientiem ar noslieci uz asiņošanu (piemēram, nesenā traumas, nesen veiktas operācijas, asinsreces traucējumi, aktīvas vai nesenā kuņģa-zarnu trakta asiņošanas dēļ). Possia lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar aktīvu patoloģisku asiņošanu, kuriem anamnēzē ir intrakraniāla asiņošana, un pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3 apakšpunktā);
- pacientiem, kuri vienlaikus lieto zāles, kas var palielināt asiņošanas risku (piemēram, nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL), perorālos antikoagulantus un/vai fibrinolītiskos līdzekļus) 24 stundu laikā pēc Possia devas lietošanas.

Nav informācijas par Possia ietekmi uz trombocītu transfūzijas labvēlīgo ietekmi uz hemostāzi; cirkulējošais Possia var nomākt pārlietos trombocītus. Tā kā Possia lietošana vienlaikus ar desmopresīnu nemazināja standarta asinstecees laiku, desmopresīns nav efektīvs klīniskas asiņošanas ārstēšanai (skatīt 4.5 apakšpunktā).

Antifibrinolītiskā terapija (aminokapronskābe vai traneksāmskābe) un/vai rekombinants VIIa faktors var veicināt hemostāzi. Possia lietošanu drīkst atsākt pēc tam, kad ir noteikts asiņošanas cēlonis un tas tiek kontrolēts.

Operācija

Pacientiem jāiesaka informēt ārstus un zobārstus par Possia lietošanu pirms jebkuras plānotas operācijas un jebkuru jaunu zāļu lietošanas.

PLATO pētījumā pacientiem, kam tiek veikta koronārās artērijas šuntēšana (KAŠ), lietojot Possia bija vairāk asiņošanas gadījumu salīdzinot ar klopidogrelu, pārtraucot terapiju 1 dienu pirms operācijas, bet smagu asiņošanas gadījumu biežums bija līdzīgs kā pēc klopidogrela lietošanas terapijas pārtraukšanas 2 vai vairākas dienas pirms operācijas (skatīt 4.8 apakšpunktā). Ja pacientam jāveic plānveida operācija un antiagreganta iedarbība nav vēlama, Possia lietošana jāpārtrauc 7 dienas pirms operācijas (skatīt 5.1 apakšpunktā).

Pacienti, kuriem ir bradikardijas risks

Tā kā agrīnā klīniskā pētījumā novērotas galvenokārt asimptomātiskas ventrikulāras pauzes, pacientus ar palielinātu bradikardijas risku (piemēram, pacientus bez elektrokardiosimulatora, kuriem ir sinusa mezgla vājuma sindroms, 2. vai 3. pakāpes AV blokāde vai ar bradikardiju saistīts ģībbonis) izslēdza no galvenā pētījuma PLATO, kurā tika vērtēta Possia drošība un efektivitāte. Tādēļ ierobežotas klīniskās pieredzes dēļ šiem pacientiem Possia jālieto piesardzīgi (skatīt 5.1 apakšpunktā).

Papildus jāievēro piesardzība, lietojot Possia vienlaicīgi ar zālēm, kas var izraisīt bradikardiju. Tomēr PLATO pētījumā nenovēroja klīniski nozīmīgas blakusparādības vienlaicīgi lietojot vienu vai vairākas zāles, kas var izraisīt bradikardiju (piemēram, 96% beta blokatori, 33% kalcija kanāla blokatori diltiazēms un verapamils, un 4% digokssīns) (skatīt 4.5 apakšpunktā).

PLATO pētījuma Holter apakšpētījumā AKS akūtās fāzes laikā, pacientiem, kuri lietoja tikagreloru bija vairāk ventrikulāras pauzes ≥ 3 sekundēm salīdzinot ar klopidogrelu. Holter konstatēto ventrikulāro paužu pieaugums ar tikagreloru AKS akūtajā fāzē bija lielāks pacientiem ar hronisku sirds mazspēju (HSM) salīdzinot ar kopējo populāciju, bet nebija lielāks, lietojot tikagreloru 1 mēnesi vai salīdzinot ar klopidogrelu. Sis atšķirības dēļ šajā pacientu grupā nekonstatēja nelabvēlīgu klīnisku iznākumu (t.sk. sinkopi vai sirds ritma devēja implantēšanu) (skatīt 5.1 apakšpunktā).

Elpas trūkums

Saņemti ziņojumi par elpas trūkumu 13,8% ar Possia un 7,8% ar klopidogrelu ārstētiem pacientiem. Pēc pētnieku uzskata 2,2% gadījumos elpas trūkums ir saistīts ar Possia terapiju. Elpas trūkums parasti ir viegls vai vidēji smags un bieži izzūd bez ārstēšanas pārtraukšanas. Pacientiem ar astmu vai HOPS, kuri lieto Possia, var būt palielināts absolūtais elpas trūkuma risks (skatīt 4.8 apakšpunktā). Pacientiem ar astmu un/vai HOPS anamnēzē tikagrelors jālieto piesardzīgi. Mehānisms nav noskaidrots. Ja pacients ziņo par pirmreizēju elpas trūkumu, tā pagarināšanos vai pastiprināšanos, jāveic pilnīga izmeklēšana un Possia nepanesamības gadījumā tā lietošana jāpārtrauc.

Kreatinīna līmeņa palielināšanās

Terapijas laikā ar Possia var palielināties kreatinīna līmenis asinīs (skatīt 4.8 apakšpunktā). Mehānisms nav noskaidrots. Nieru funkcija jāpārbauda pēc 1 mēneša un turpmāk atbilstoši klīniskai praksei, īpašu uzmanību pievēršot pacientiem ≥ 75 gadu vecuma, pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru funkcijas traucējumiem un pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem terapiju ar ARB.

Hiperurikēmija

PLATO pētījumā pacientiem tikagrelora grupā bija lielāks hiperurikēmijas risks nekā klopidogrela pacientiem (skatīt 4.8 apakšpunktā). Jāievēro piesardzība, nozīmējot tikagreloru pacientiem ar

hiperurikēmiju vai podagru. Piesardzības nolūkos nav ieteicams lietot tikagreloru pacientiem ar urīnskābes nefropātiju.

Citi brīdinājumi

Pamatojot ar PLATO pētījumā novēroto mijiedarbību starp ASS uzturošo devu un tikagrelora relatīvo efektivitāti salīdzinot ar klopidogrelu, vienlaicīga Possia un lielas ASS uzturošās devas (> 300 mg) lietošana nav ieteicama (skatīt 5.1 apakšpunktā).

Possia lietošana vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu, klaritromicīnu, nefazadonu, ritonavīru un atazanavīru) ir kontrindicēta (skatīt 4.3 un 4.5 apakšpunktā). Tā var izraisīt nozīmīgu Possia iedarbības pastiprināšanos (skatīt 4.5 apakšpunktā).

Tikagrelora vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (piemēram, rifampicīnu, deksametazonu, fenitoīnu, karbamazepīnu un fenobarbitālu) nav ieteicama, jo vienlaicīga lietošana var izraisīt tikagrelora iedarbības un efektivitātes pavājināšanos (skatīt 4.5 apakšpunktā).

Nav ieteicama Possia vienlaikus lietošana ar CYP3A4 substrātiem ar šauru terapeitisko iedarbību (piemēram, cisaprīdu un melnā rudzu grauda alkaloidiem), jo tikagrelors var palielināt šo medicīnisko produktu ietekmi (skatīt 4.5 apakšpunktā). Nav ieteicama Possia vienlaikus lietošana ar simvastatīnu vai lovastatīnu devās virs 40 mg (skatīt 4.5 apakšpunktā).

Jāveic stingra laboratorisko rādītāju uzraudzība, ja Possia lieto vienlaikus ar digoksīnu (skatīt 4.5 apakšpunktā).

Nav zināmi dati par Possia vienlaikus lietošanu ar spēcīgiem P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoriem (piemēram, verapamils, hinidīns, ciklosporīns), kas var palielināt tikagrelora iedarbību. Ja nevar izvairīties no vienlaikus lietošanas, tas jādarā piesardzīgi (skatīt 4.5 apakšpunktā).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Tikagrelors ir galvenokārt CYP3A4 substrāts un viegls līdz vidēji stiprs CYP3A4 inhibitors. Tikagrelors ir arī P-gp substrāts un vājš P-gp inhibitors, un tas var palielināt P-gp substrātu iedarbību.

Citu zāļu ietekme uz Possia

CYP3A4 metabolizētas zāles CYP3A4 inhibitori

- Spēcīgi CYP3A4 inhibitori – ketokonazola lietošana vienlaikus ar tikagreloru palielināja tikagrelora C_{max} un AUC attiecīgi 2,4 un 7,3 reizes. Aktīvā metabolīta C_{max} un AUC samazinājās par attiecīgi 89% un 56%. Paredzams, ka citiem spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (klaritromicīnam, nefazadonam, ritonavīram un atazanavīram) būs līdzīga ietekme un tos nedrīkst lietot vienlaikus ar Possia (skatīt 4.3 un 4.4 apakšpunktā).
- Mēreni CYP3A4 inhibitori – diltiazema lietošana vienlaikus ar tikagreloru palielināja tikagrelora C_{max} par 69% un AUC 2,7 reizes un samazināja aktīvā metabolīta C_{max} par 38%, bet tā AUC nemainījās. Tikagrelors diltiazema līmeni plazmā neietekmēja. Paredzams, ka citiem vidēji stipriem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, amprenavīram, aprepitantam, eritromicīnam, un flukonazolam) būs līdzīga ietekme un arī tos var lietot vienlaikus ar Possia.

CYP3A induktori

Lietojot rifampicīnu vienlaikus ar tikagreloru, samazinājās tikagrelora C_{max} un AUC attiecīgi par 73% un 86%. Aktīvā metabolīta C_{max} nemainījās un AUC samazinājās par 46%. Paredzams, ka arī citi CYP3A4 induktori (piemēram, deksametazons, fenitoīns, karbamazepīns un fenobarbitāls) samazinās Possia iedarbību. Vienlaicīga tikagrelora lietošana ar spēcīgiem CYP3A induktoriem var samazināt tikagrelora iedarbību un efektivitāti (skatīt 4.4 apakšpunktā).

Citi

Klīniski farmakoloģiskās mijiedarbības pētījumi liecināja, ka tikagrelora lietošana vienlaikus ar heparīnu, enoksapraīnu un ASS vai desmopresīnu neietekmēja tikagrelora vai aktīvo metabolītu farmakokinētiku vai ADF inducētu trombocītu agregāciju, salīdzinot ar tikagrelora atsevišķu lietošanu. Ja klīniski pamatoti, medicīniskie produkti, kuri izmaina hemostāzi jālieto piesardzīgi vienlaicīgi ar Possia (skatīt 4.4 apakšpunktā).

Nav zināmi dati par Possia vienlaikus lietošanu ar spēcīgiem P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoriem (piemēram, verapamils, hinidīns, ciklosporīns), kas var palielināt tikagrelora iedarbību. Ja klīniski pamatoti, šo zāļu vienlaikus lietošana jāveic piesardzīgi (skatīt 4.4 apakšpunktā).

Possia ietekme uz citām zālēm

CYP3A4 metabolizēti medicīniskie produkti

- *Simvastatīns* – tikagrelora lietošana vienlaikus ar simvastatīnu palielināja simvastatīna C_{max} par 81% un AUC par 56%, bet simvastatīna skābes C_{max} par 64% un AUC par 52%. Atsevišķos gadījumos palielinājums bija 2-3 reizes. Lietojot tikagreloru vienlaikus ar simvastatīnu par 40 mg lielākā dienas devā, iespējama nelabvēlīga simvastatīna ietekme un tas jāsamēro ar iespējamo ieguvumu. Simvastatīns tikagrelora līmeni plazmā neietekmēja. Possia var līdzīgi ietekmēt arī lovastatīnu. Nav ieteicama Possia vienlaikus lietošana ar simvastatīnu vai lovastatīnu devās virs 40 mg (skatīt 4.4 apakšpunktā).
- *Atorvastatīns* – atorvastatīna un tikagrelora vienlaikus lietošana palielināja atorvastatīna skābes C_{max} par 23% un AUC par 36%. Līdzīgu AUC un C_{max} palielināšanos novēroja visiem atorvastatīna skābes metabolītiem. Šo palielināšanos neuzskata par klīniski nozīmīgu.
- Nevar izslēgt līdzīgu efektu uz citiem statīniem, kurus metabolizē CYP3A4. Pacienti PLATO pētījumā saņēma dažādus statīnus, 93% no PLATO pacientu grupas, kuri lietoja šīs zāles, neradās bažas par statīnu drošību.

Tikagrelors ir vājš CYP3A4 inhibitors. Nav ieteicama Possia vienlaikus lietošana ar CYP3A4 substrātiem ar šauru terapeitisko iedarbību (piemēram, cisapriīds un melnā rudzu grauda alkaloidi), jo Possia var palielināt šo medicīnisko produktu ietekmi (skatīt 4.4 apakšpunktā).

CYP2C9 metabolizēti medicīniskie produkti

Possia lietošana vienlaikus ar tolbutamīdu neizraisīja koncentrācijas pārmaiņas plazmā nevienam no medicīniskajiem produktiem, kas liecina, ka tikagrelors nav CYP2C9 inhibitors un tam nav raksturīga ietekme uz CYP2C9 mediētu medicīnisko produktu, piemēram, varfarīna un tolbutamīda, metabolismu.

Perorālie kontracepcijas līdzekļi

Possia lietošana vienlaikus ar levonorgestrelu un etinilestradiolu palielināja etinilestradiola iedarbību par aptuveni 20%, bet nemainīja levonorgestrela farmakokinētiku. Klīniski nozīmīga ietekme uz perorālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti, lietojot levonorgestrelu un etinilestradiolu vienlaikus ar Possia, nav gaidāma.

P-glikoproteīna (P-gp) substrāti (arī digoksīns, ciklosporīns)

Lietojot vienlaikus ar Possia, digoksīna C_{max} palielinājās par 75% un AUC par 28%. Lietojot vienlaikus ar tikagreloru, vidējā minimālā digoksīna koncentrācija palielinājās par aptuveni 30%, dažos atsevišķos gadījumos maksimālais palielinājums bija 2 reizes. Digoksīna klātbūtnē tikagrelora un tā aktīvā metabolīta C_{max} un AUC nemainījās. Tādēļ, lietojot vienlaikus ar Possia zāles ar šauru terapeitisko indeksu, kas atkarīgas no P-gp, piemēram, digoksīnu vai ciklosporīnu, ieteicams veikt atbilstošu klīnisku un/vai laboratorisku uzraudzību (skatīt 4.4 apakšpunktā).

Cita vienlaikus terapija

Medicīniskie produkti, kas var izraisīt bradikardiju

Sakarā ar novērotām galvenokārt asimptomātiskām ventrikulārām pauzēm un bradikardiju, jāievēro piesardzība, lietojot Possia vienlaicīgi ar medicīniskajiem produktiem, kas var izraisīt bradikardiju (skatīt 4.4 apakšpunktā). Tomēr PLATO pētījumā nenovēroja klīniski nozīmīgas blakusparādības vienlaicīgi lietojot vienu vai vairākus medicīniskos produktus, kas var izraisīt bradikardiju (piemēram, 96% beta blokatori, 33% kalcija kanāla blokatori diltiazēms un verapamils un 4% digoksīns).

PLATO pētījumā Possia lietoja vienlaikus ar ASS, protonu sūkņa inhibitoriem, statīniem, beta blokatoriem, angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem un angiotenzīna receptoru blokatoriem, kas nepieciešami blakusslimību ārstēšanai, kā arī heparīnu, zemas molekulārmasas heparīnu, intravenozi ievadītiem GpIIb/IIIa inhibitoriem īslaicīgai terapijai (skatīt 5.1 apakšpunktā). Pierādījumi par klīniski nozīmīgu nelabvēlīgu mijiedarbību ar šiem medicīniskajiem produktiem nav iegūti.

Lietojoš Possia vienlaikus ar heparīnu, enoksaparīnu vai desmopresīnu, nebija ietekmes uz aktivēto daļējo tromboplastīna laiku (aPTT), aktivēto koagulācijas laiku (ACT) vai Xa faktora pārbaudēm. Tomēr iespējamo farmakodinamisko mijiedarbību dēļ jāievēro piesardzība, lietojot Possia vienlaikus ar medicīniskajiem produktiem, kuri izmaina hemostāzi (skatīt 4.4 apakšpunktā).

Sakarā ar ziņojumiem par ādas asiņošanas anomālijām lietojot SSAI (piemēram, paroksetīnu, sertralīnu un citalopramu), ieteicama piesardzība lietojot SSAI vienlaicīgi ar Possia, jo var palielināties asiņošanas risks.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Reproduktīvā vecuma sievietes

Reproduktīvā vecuma sievietēm jālieto piemēroti kontracepcijas līdzekļi, lai izvairītos no grūtniecības Possia terapijas laikā.

Grūtniecība

Informācijas par tikagrelora lietošanu grūtniecēm nav vai tā ir ierobežota.

Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīta reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3 apakšpunktā).

Possia nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.

Zīdīšanas periods

Pieejamie farmakodinamiskie un toksikoloģiskie dati dzīvniekiem liecina par tikagrelora un tā aktīvo metabolītu izdalīšanos mātes pienā (skatīt 5.2 apakšpunktā). Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem vai zīdaiņiem. Jāpieņem lēmums pārtraukt zīdīšanu vai pārtraukt Possia terapiju vai izvairīties no tās, ņemot vērā ieguvumu, ko parošana ar krūti sniedz bērnam, un terapijas ieguvumu sievietei.

Fertilitāte

Tikagrelors neietekmēja vīriešu vai sieviešu auglību (skatīt 5.3 apakšpunktā).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu Possia ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Sagaidāms, ka Possia neietekmēs vai nenozīmīgi ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošības īpašību kopsavilkums

Possia drošību pacientiem ar akūtu koronāro sindromu (nestabilu stenokardiju, NSTEMI un STEMI) vērtēja lielā centrālā 3. fāzes pētījumā PLATO ([PLATelet Inhibition and Patient Outcomes], 18 624 pacienti), kurā ar Possia (piesātinošā deva 180 mg Possia un balstdeva 90 mg divreiz dienā) ārstētos pacientus salīdzināja ar klopidogrelu ārstētiem pacientiem (300-600 mg piesātinošā deva, pēc tam uzturošā deva 75 mg vienreiz dienā), abus līdzekļus lietojot kombinācijā ar acetilsalicilskābi (ASS) un citiem standarta terapijas līdzekļiem.

Ar tikagreloru ārstētiem pacientiem biežāk novērotās blakusparādības bija elpas trūkums, kontūzija un deguna asiņošana, un šīs reakcijas radās biežāk nekā klopidogrela terapijas grupā.

Blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Pēc Possia pētījumiem konstatētas šādas blakusparādības (1. tabula).

Blakusparādības ir klasificētas atbilstoši sastopamības biežumam un orgānu sistēmai. Biežuma kategorijas definētas, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula – Blakusparādības pēc sastopamības biežuma un orgānu sistēmas grupas (System Organ Class; SOC)		
Bieži	Retāk	Reti
Orgānu sistēmu klasifikācija		
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>		
		Hiperurikēmija
<i>Psihiskie traucējumi</i>		
		Apjukums
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>		
	Intrakraniāla asiņošana ^b , reibonis, galvassāpes	Parestēzijas
<i>Acu bojājumi</i>		
	Acu asiņošana (intraokulāra, konjunktīvas, tīklenes)	
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>		
		Asiņošana no auss, vertigo
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>		
Elpas trūkums ^c Deguna asiņošana	Asins šplaušana	
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>		
Asiņošana no kuņģa-zarnu trakta ^d	Asins vemšana, kuņģa-zarnu trakta čūlas asiņošana ^e , hemoroidāla asiņošana, gastrīts, asiņošana no mutes dobuma (t.sk. smaganu asiņošana), vemšana, caureja, sāpes vēderā, slikta dūša, dispepsija	Retroperitoneāla asiņošana, aizcietējums
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>		
Zemādas vai ādas asiņošana ^f , zilumi ^g	Izsitumi, nieze	
<i>Skeleta-muskuļu, saistaudu sistēmas un kaulu bojājumi</i>		
		Hemartroze ^h
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>		
	Urīnceļu asiņošana ^h	
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>		
	Vagināla asiņošana (t.sk. asiņošana no dzemdes)	

1. tabula – Blakusparādības pēc sastopamības biežuma un orgānu sistēmas grupas (<i>System Organ Class; SOC</i>)		
Bieži	Retāk	Reti
Orgānu sistēmu klasifikācija		
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>		
<i>Izmeklējumi</i>		
		Palielināts kreatinīna līmenis asinīs
<i>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</i>		
Asiņošana manipulācijas vietā ⁱ	Asiņošana pēc manipulācijas, asiņošana	Brūces asiņošana, asiņošana pēc traumas
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>		
	Paaugstināta jutība, ieskaitot angioedēmu	

Vairākas blakusparādības tabulā ir grupētas un ietver šādus medicīnas terminus:

- ^a Hiperurikēmija, palielināts urīnskābes līmenis asinīs
- ^b Cerebrāla asiņošana, intrakraniāla asiņošana, hemorāģisks insults
- ^c Elpas trūkums, elpas trūkums pie fiziskas slodzes, elpas trūkums miera stāvoklī, elpas trūkums miegā
- ^d Asiņošana no kuņģa-zarnu trakta, asiņošana no taisnās zarnas, asiņošana no zarnām, melena, asins pēdas izkārnījumos
- ^e Kuņģa-zarnu trakta čūlas asiņošana, kuņģa čūlas asiņošana, divpadsmitpirkstu zarnas čūlas asiņošana, peptiskas čūlas asiņošana
- ^f zemādas hematoma, ādas hemorāģija, zemādas hemorāģija, kapilāru asiņošana
- ^g Kontūzija, hematoma, ādas hemorāģija, pastiprināta nosliece uz zilumu veidošanos, traumatiska hematoma
- ^h Hematūrija, asinis urīnā, urīnceļu asiņošana
- ⁱ Asiņošana asinsvada punkcijas vietā, hematoma asinsvada punkcijas vietā, asiņošana injekcijas vietā, asiņošana katetra vietā
- [#] PLATO pētījumā tikagrelora pacientu grupā (n=9235), nebija ziņojumu par intrartikulāru asiņošanu, biežums aprēķināts, izmantojot 95% ticamības intervāla augšējo robežu punkta aprēķinam (par pamatu ņemot 3/X, kur X ir kopējais grupas skaits, t.i. 9235). Aprēķinot 3/9235 atbilst biežuma kategorijai „reti”.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Asiņošana

Vispārējs asiņošanas iznākums PLATO pētījumā parādīts 2. tabulā.

2. tabula - Asiņošanas gadījumu analīze terapijas veidiem pēc *Kaplan-Meier* metodes

	Possia (%/gadā) N=9235	Klopidogrels (%/gadā) N=9186	P
PLATO smaga asiņošana kopumā	11,6	11,2	0,4336
PLATO smaga letāla/dzīvībai bīstama asiņošana	5,8	5,8	0,6988
Ar KAŠ nesaistīta smaga asiņošana PLATO pētījumā	4,5	3,8	0,0264
Ar manipulācijām nesaistīta smaga asiņošana PLATO pētījumā	3,1	2,3	0,0058
PLATO smaga + viegla asiņošana kopumā	16,1	14,6	0,0084
Ar manipulācijām nesaistīta smaga + viegla asiņošana PLATO pētījumā	5,9	4,3	<0,0001
Smaga asiņošana pēc TIMI definīcijas	7,9	7,7	0,5669
Smaga + viegla asiņošana pēc TIMI definīcijas	11,4	10,9	0,3272

Asiņošanas kategorijas definīcijas

Smaga letāla/dzīvībai bīstama asiņošana: klīniski izpaužas kā hemoglobīna līmeņa pazemināšanās par > 50 g/l vai ar ≥ 4 eritrocītu vienību pārliešanu; vai letāla; vai intrakraniāla; vai intraperikardiāla ar sirds tamponādi, vai ar hipovolēmisku šoku vai smagu hipotensiju, kuras dēļ jālieto asinsspiedienu paaugstinoši līdzekļi vai jāveic operācija.

Cita veida smaga asiņošana: klīniski izpaužas kā hemoglobīna līmeņa pazemināšanās par 30-50 g/l vai ar 2-3 eritrocītu vienību pārliešanu; vai nozīmīgu darba nespēju.

Viegla asiņošana: nepieciešama medicīniska iejaukšanās, lai apturētu vai ārstētu asiņošanu.

Smaga asiņošana pēc TIMI klasifikācijas: klīniski izpaužas ar hemoglobīna līmeņa pazemināšanos par > 50 g/l vai intrakraniālu asiņošanu.

Viegla asiņošana pēc TIMI klasifikācijas: klīniski izpaužas ar hemoglobīna līmeņa pazemināšanos par 30-50 g/l.

Possia un klopidogrels neatšķirās, vērtējot PLATO smagas letālas/dzīvībai bīstamas asiņošanas biežumu, kopējo PLATO smagas asiņošanas gadījumu skaitu, TIMI smagas asiņošanas vai TIMI viegla asiņošanas biežumu (2. tabula). Tomēr, lietojot tikagreloru, PLATO kombinēta smaga un viegla asiņošana radās biežāk nekā lietojot klopidogrelu. Dažiem pacientiem PLATO pētījumā bija letāla asiņošana: 20 (0,2%) tikagrelora grupā un 23 (0,3%) klopidogrela grupā (skatīt 4.4 apakšpunktā).

Vecums, dzimums, ķermeņa masa, rase, ģeogrāfiskais reģions, blakusslimības, vienlaikus terapija un medicīniskā anamnēze, tostarp pārciests insults vai tranzitora išēmijas lēkme, nebija kopējās vai ar manipulācijām nesaistītas PLATO smagas asiņošanas paredzošie faktori. Līdz ar to nevienai konkrētai grupai nekonstatēja kāda asiņošanas paveida risku.

Ar KAŠ saistīta asiņošana: PLATO pētījumā 42% no 1584 pacientiem (12% grupas dalībnieku), kuriem veica koronāro artēriju šuntēšanu (KAŠ), bija PLATO smaga letāla/dzīvībai bīstama asiņošana, atšķirību starp terapijas grupām nenovēroja. Letāla ar KAŠ saistīta asiņošana radās 6 pacientiem katrā terapijas grupā (skatīt 4.4 apakšpunktā).

Ar KAŠ nesaistīta asiņošana un ar manipulācijām nesaistīta asiņošana: Possia un klopidogrels neatšķirās, vērtējot ar KAŠ nesaistītu PLATO definētu smagu letālu/dzīvībai bīstamu asiņošanu, bet PLATO definētu smaga asiņošana kopumā, TIMI smaga un TIMI smaga + viegla asiņošana biežāk radās, lietojot tikagreloru. Līdzīgi, atņemot vīsus ar manipulācijām saistītos asiņošanas gadījumus, asiņošana, lietojot Possia, radās biežāk nekā lietojot klopidogrelu (2. tabula). Terapija ar manipulācijām nesaistītas asiņošanas dēļ biežāk tika pārtraukta tikagrelora grupā (2,9%) nekā klopidogrela grupā (1,2%; $p < 0,001$).

Intrakraniāla asiņošana: lietojot tikagreloru, intrakraniālas ar manipulācijām nesaistītas asiņošanas gadījumus novēroja biežāk ($n=27$ gadījumi 26 pacientiem, 0,3%) nekā lietojot klopidogrelu ($n=14$ gadījumi, 0,2%), no kuriem 11 asiņošanas gadījumi radās, lietojot tikagreloru, un viens gadījums, lietojot klopidogrelu, beidzās letāli. Kopējais letālas asiņošanas biežums neatšķirās.

Elpas trūkums

Ar Possia ārstētie pacienti ziņo par dispnoju - elpas trūkuma sajūtu. Par dispnojas blakusparādībām (BP) (elpas trūkums, elpas trūkums miera stāvoklī, elpas trūkums pie slodzes, paroksizms elpas trūkums naktī un elpas trūkums naktī) ziņoja 13,8% ar Possia un 7,8% ar klopidogrelu ārstēti pacienti. Pēc pētnieku uzskata PLATO pētījumā elpas trūkums ir cēloniski saistīts ar terapiju 2,2% pacientu, kuri lietoja tikagreloru un 0,6% pacientu, kuri lietoja klopidogrelu un daži gadījumi bija nopietni (0,14% ar tikagreloru; 0,02% ar klopidogrelu), (skatīt 4.4 apakšpunktā). Lielākajā daļā gadījumu ziņotie dispnojas simptomi bija viegli līdz vidēji smagi un vairumā gadījumu tā bija vienreizēja epizode drīz pēc ārstēšanas sākšanas.

Pacientiem ar astmu/HOPS, kuri ārstēti ar tikagreloru, salīdzinot ar klopidogrelu, var būt paaugstināts nesmagas dispnojas risks (3,29%, lietojot tikagrelors pret 0,53%, lietojot klopidogrelu) un būtiska dispnoja (0,38%, lietojot tikagreloru pret 0,00%, lietojot klopidogrelu). Absolūtos skaitļos šis risks bija lielāks kā visā PLATO populācijā. Pacientiem ar astmu vai HOPS anamnēzē tikagrelors jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4 apakšpunktā).

Aptuveni 30% gadījumu tas izzuda 7 dienu laikā. PLATO pētījumā bija iekļauti pacienti ar sastrēguma sirds mazspēju, hronisku obstruktīvu plaušu slimību vai astmu pētījuma sākumā; šiem un gados vecākiem pacientiem par elpas trūkumu ziņots biežāk. Possia grupā pētījuma zāļu lietošanu elpas trūkuma dēļ pārtrauca 0,9% pacientu salīdzinājumā ar 0,1% klopidogrela grupā. Lielāka elpas trūkuma sastopamība, lietojot Possia, nav saistīta ar jaunu sirds vai plaušu slimību vai tās gaitas pasliktināšanos (skatīt 4.4 apakšpunktā). Possia neietekmē plaušu darbības pārbažu rezultātus.

Izmeklējumi

Kreatinīna paaugstinājumi: PLATO pētījumā 25,5% pacientu, kas saņēma tikagreloru, kreatinīna koncentrācija serumā nozīmīgi paaugstinājās vairāk kā par 30%, salīdzinot ar 21,3% pacientu, kas saņēma klopidogrelu un vairāk kā 50% 8,3% pacientu, kas saņēma tikagreloru, salīdzinot ar 6,7% pacientu, kas saņēma klopidogrelu. Kreatinīna paaugstinājums vairāk kā par 50% bija vairāk izteikts pacientiem, kuri vecāki par 75 gadiem (tikagrelors 13,6% pret klopidogrels 8,8%) pacientiem ar sākotnēji smagiem nieru bojājumiem (tikagrelors 17,8% pret klopidogrels 12,5%) un pacientiem, kuri saņēma vienlaicīgi terapiju ar ARB (tikagrelors 11,2% pret klopidogrels 7,1%). Šajās apakšgrupās ar nierēm saistītās blakusparādības un blakusparādības, kuru dēļ bija jāpārtrauc pētījuma zāļu lietošana bija līdzīgas terapijas grupās. Kopumā ar nierēm saistītās blakusparādības bija 4,9% tikagrelora un 3,8% klopidogrela grupā, tomēr pacientu skaits procentuāli, kuru ziņotās blakusparādības pētnieki uzskatīja par saistītām ar terapiju, bija līdzīgs; 54 (0,6%) saņemot tikagreloru un 43 (0,5%) saņemot klopidogrelu.

Urīnskābes paaugstinājumi: PLATO pētījumā urīnskābes koncentrācija serumā normas augšējo robežu pārsniedza 22% pacientu, kas saņēma tikagreloru, salīdzinājumā ar 13% pacientu, kas saņēma klopidogrelu. Lietojot tikagreloru, vidējā urīnskābes koncentrācija serumā palielinājās par aptuveni 15% salīdzinājumā ar aptuveni 7,5%, lietojot klopidogrelu, un pēc ārstēšanas pārtraukšanas samazinājās līdz aptuveni 7%, lietojot tikagreloru, bet klopidogrela lietotājiem samazināšanos nenovēroja. Hiperurikēmijas blakusparādības ziņota 0,5% ar tikagreloru un 0,2% ar klopidogrelu. No šīm pētnieki kā saistītas ar terapiju novērtēja 0,05% tikagrelora un 0,002% klopidogrela grupās. Par podagras artrītu ziņotās blakusparādības bija 0,6% ar tikagreloru un 0,1% ar klopidogrelu. Nevienu no šīm blakusparādībām pētnieki nesaistīja ar terapiju.

4.9. Pārdozēšana

Lietojot vienreizēju līdz 900 mg lielu devu, tikagrelora panesamība ir laba. Vienreizējas pieaugošas devas pētījumā devu ierobežoja toksiskā ietekme uz kuņģa-zarnu traktu. Citas klīniski nozīmīgas blakusparādības, kas var rasties pārdozēšanas gadījumā, ir elpas trūkums un kambaru darbības pauzes (skatīt 4.8 apakšpunktā).

Pārdozēšanas gadījumā jānovēro, vai nerodas blakusparādības un jāapsver EKG uzraudzība. Pašlaik nav anidota, kas varētu novērst Possia ietekmi, un nav sagaidāms, ka preparātu varētu izvadīt ar dialīzi (skatīt 4.4 apakšpunktā). Veicot pārdozēšanas ārstēšanu, jāievēro vietējā standarta medicīnas prakse. Paredzamā pārmērīgas Possia lietošanas ietekme ir ilgākas asiņošanas risks saistībā ar trombocītu inhibīciju. Ja rodas asiņošana, jāveic piemēroti atbalstoši pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Trombu veidošanos nomācošie līdzekļi, ieskaitot heparīnu, ATĶ kods: B01AC24

Darbības mehānisms

Possia satur tikagreloru, kas pieder pie ciklopentiltriazolpirimidīnu (CPTP) ķīmisko vielu grupas un ir selektīvs adenozīna difosfāta (ADF) receptoru antagonists, kas iedarbojas uz P2Y₁₂ ADF receptoriem,

kas var novērst ADF medītētu trombocītu aktivizāciju un agregāciju. Tikagrelors ir pēc iekšķīgas lietošanas aktīvs un atgriezeniski mijiedarbojas ar trombocītu P2Y₁₂ ADF receptoriem. Tikagrelors neietekmē pašu ADF saistīšanās vietu, bet gan trombocītu P2Y₁₂ ADF receptorus, lai novērstu signāla pārvadi.

Farmakodinamiskā ietekme

Darbības sākums

Pacientiem ar stabilu koronāro artēriju slimību, lietojot ASS, tikagreloram konstatēts ātrs farmakoloģiskās darbības sākums, par ko liecina tikagrelora vidējā trombocītu agregācijas inhibīcija (IPA) 0,5 stundas pēc 180 mg piesātinošās devas lietošanas par aptuveni 41%, maksimālo IPA efektu 89% sasniedzot 2-4 stundas pēc devas lietošanas, un šī ietekme saglabājās 2-8 stundas. 90% pacientu 2 stundas pēc devas lietošanas tika sasniegta galīgā apjoma IPA > 70%.

Darbības beigšanās

Ja plānota koronārās artērijas šuntēšanas ķirurģija (CABG), asiņošanas risks ar tikagreloru ir lielāks salīdzinot ar klopidogrelu, ja lietošana pārtraukta mazāk kā 96 stundas pirms procedūras.

Informācija par terapijas maiņu

Nomainot terapiju no klopidogrela uz tikagreloru, absolūtā IPA palielinās par 26,4% un, nomainot terapiju no tikagrelora uz klopidogrelu, absolūtā IPA samazinās par 24,5%. Pacientiem terapiju no klopidogrela uz tikagreloru var nomainīt bez antiagreganta darbības pārtraukuma (skatīt 4.2 apakšpunktā).

Klīniskā efektivitāte un drošība

PLATO pētījumā iekļauti 18 624 pacienti, kuri bija nokļuvuši ārstēšanas redzeslokā 24 stundu laikā pēc nestabilas stenokardijas (NS), miokarda infarkta bez ST segmenta pacēluma (NSTEMI) vai miokarda infarkta ar ST segmenta pacēlumu (STEMI) simptomu rašanās un sākotnēji tika ārstēti medikamentozi vai ar perkutānu koronāru iejaukšanos (PKI) vai veicot koronārās artērijas šuntēšanu (KAŠ) (skatīt 4.1 apakšpunktā).

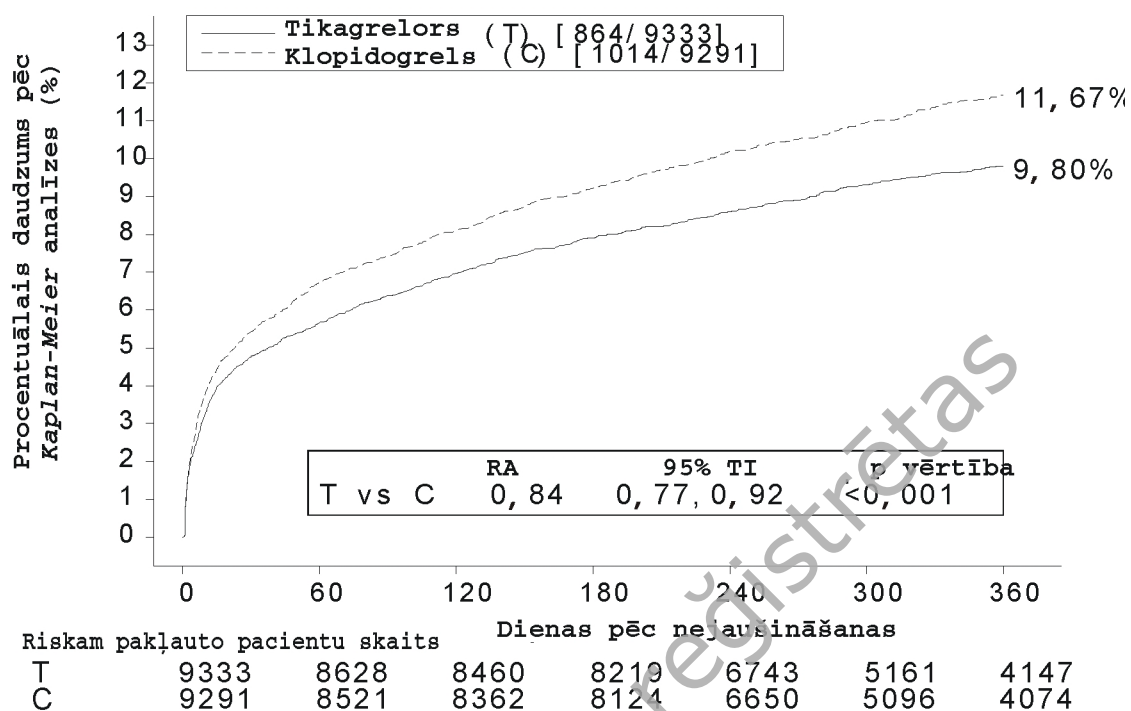
Uz katru dienu lietota ASS fona, lietojot tikagreloru 90 mg 2 reizes dienā, konstatēja, ka Possia ir pārāks par klopidogrelu 75 mg dienā, novēršot salikto vērtēto raksturlielumu (kardiovaskulāra [KV] nāve, miokarda infarkts [MI] vai insults), ar atšķirību, ko nosaka KV nāve un MI. Pacienti, kas saņēma 300 mg slodzes devu klopidogrela (iespējams 600 mg pie PCI) vai 180 mg tikagrelora.

Rezultāts tika sasniegts agrīni (absolūtā riska samazinājums (*Absolute Risk Reduction* [ARR]) 0,6% un relatīvā riska samazinājums (*Relative Risk Reduction* [RRR]) 12% pēc 30 dienām), stabils ārstēšanas efekts saglabājās visu 12 mēnešu periodu, kā rezultātā ARR bija 1,9% gadā ar RRR 16%. Tas liecina, ka pacientus ar tikagreloru var ārstēt līdz pat 12 mēnešiem (skatīt 4.2 apakšpunktā). Ārstējot 54 AKS slimniekus ar tikagreloru nevis klopidogrelu, tiks novērsts viens aterotrombotisks traucējums, ārstējot 91 pacientu, tiks novērsts viens KV nāves gadījums. (skatīt 1. attēlā un 3. tabulā).

Tikagrelora terapeitiskais efekts salīdzinājumā ar klopidogrelu ir viendabīgs daudzās apakšgrupās, tostarp apakšgrupās, kas veidotas pēc ķermeņa masas, dzimuma, cukura diabēta, tranzitoras išēmijas lēkmes vai nehemorāģiska insulta medicīniskā anamnēzē, revaskularizācijas, vienlaikus terapijas, tostarp heparīnu, GpIIb/IIIa inhibitoru un protonu sūkņa inhibitoru lietošanas (skatīt 4.5 apakšpunktā); galīgās traucējuma diagnozes (STEMI, NSTEMI vai NS) un nejausināšanas brīdī plānotā terapijas veida (invazīva vai medikamentoza).

Konstatēja vāji nozīmīgu ārstēšanas saistību ar reģionu, lai gan primārā vērtētā raksturlieluma RA citās pasaules daļās ir labvēlīga tikagreloram, Ziemeļamerikā tā ir labāka klopidogrelam, kas novērots aptuveni 10% vispārējās pētītās populācijas (mijiedarbības p vērtība = 0,045). Papildus analīzes liecina par iespējamu mijiedarbību ar ASS devām, novērojot samazinātu tikagrelora efektivitāti, pieaugot lietotajām ASS devām. Ilgstošai lietošanai vienlaicīgi ar Possia, ieteicamā ASS uzturošā dienas deva ir 75-150 mg (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktā).

1. attēlā redzams aprēķinātais risks līdz kāda salikta efektivitātes vērtētā raksturlieluma traucējuma pirmajai epizodei.



1. attēls – Laiks līdz pirmajam KV nāves, MI un insulta gadījumam (PLATO)

Possia mazināja primārā saliktā vērtētā raksturlieluma sastopamību salīdzinājumā ar klopido-grelu gan NS/NSTEMI, gan STEMI populācijā (3. tabula).

3. tabula – PLATO pētījuma iznākumi

	Possia (pacienti, kam radies traucējums (%)) N=9333	Klopido-grelis (pacienti, kam radies traucējums (%)) N=9291	ARR ^a (% gadā)	RRR ^a (%) (95% TI)	P
KV nāve, MI (izņemot latentu MI) vai insults	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Plānota invazīva terapija	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Plānota medikamentoza terapija	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^d
KV nāve	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
MI (izņemot latentu MI) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Insults	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Jebkāda iemesla nāve, KV nāve, MI (izņemot latentu MI) vai insults	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001

KV nāve, MI kopā, insults, NRI, RI, TIL vai cita veida ATT ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Jebkāda cēloņa nāve	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^d
Noteikta stenta tromboze	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^d

^a ARR = (absolute risk reduction) absolūtā riska samazinājums; RRR = (relative risk reduction) relatīvā riska samazinājums = (1-riska attiecība) x 100%. Negatīvs RRR liecina par relatīvā riska palielināšanos.

^b izņemot latentu miokarda infarkta gadījumus.

^c NRI = nopietna recidivējoša išēmija; RI = recidivējoša išēmija; TIL = tranzitora išēmijas lēkme; ATT = arteriāls trombotisks traucējums. MI gadījumi kopā ietver latentu MI, par traucējuma datumu nosakot konstatēšanas dienu.

^d nomināla nozīmības vērtība; visas citas ir oficiāli statistiski nozīmīgas pēc iepriekš definētas hierarhijas pārbaudes.

Holtera papildpētījums

Lai pētītu kambaru darbības pauzes vai cita veida aritmijas epizodes PLATO pētījumā, pētnieki veica Holtera monitorēšanu gandrīz 3000 pacientiem, no kuriem aptuveni 2000 bija pieraksti gan AKS akūtās fāzes laikā, gan pēc viena mēneša. Primārais interesējošais mainīgais raksturlielums bija ≥ 3 sekundes ilgu kambaru darbības paužu rašanās. Lietojot tikagreloru, akūtā fāzē kambaru darbības pauzes radās vairāk pacientiem (6,0%) nekā lietojot klopidogrelu (3,5%), pēc 1 mēneša attiecīgi 2,2% un 1,6% (skatīt 4.4 apakšpunktā). AKS akūtās fāzes laikā kambaru darbības pauzes bija izteiktākas pacientiem ar HSM vēsturē, kas saņēma tikagreloru (9,2% pret 5,4% pacientiem bez HSM anamnēzē; pacientiem, kas saņēma klopidogrelu 4,0% pret 3,6% pacientiem bez HSM anamnēzē). Šo nelīdzsvarotību nenovēroja 1 mēneša laikā: 2,0% pret 2,1% pacientiem, kuri saņēma tikagreloru attiecīgi ar un bez HSM anamnēzē; un 3,8% pret 1,4%, saņemot klopidogrelu. Šajā pacientu populācijā klīniski nelabvēlīgas sekas nerādīja (ieskaitot sirds ritma devēja implantēšanu).

PLATO ģenētiskais papildpētījums

CYP2C19 un ABCB1 genotipēšana 10 285 PLATO pacientiem sniedza informāciju par genotipa grupu saistību ar PLATO iznākumiem. Possia pārākumu pār klopidogrelu nozīmīgu KV traucējumu mazināšanā pacienta CYP2C19 vai ABCB1 genotips būtiski neietekmēja. Līdzīgi kā PLATO pētījumā kopumā, kopējais PLATO smagas asiņošanas gadījumu skaits tikagreloram un klopidogrelam neatšķīrās, neatkarīgi no CYP2C19 vai ABCB1 genotipa. Pacientiem, kam zudusi viena vai vairākas CYP2C19 funkcionālās alēles, lietojot tikagreloru, ar KAŠ nesaistīta PLATO smaga asiņošana radās biežāk nekā klopidogrela lietotājiem, bet pacientiem, kam funkcionālās alēles nebija zudušas, šis biežums bija līdzīgs kā klopidogrelam.

Apvienots efektivitātes un drošības raksturlielums

Apvienotais efektivitātes un drošības raksturlielums (KV nāve, MI, insults vai PLATO definēti smagas asiņošanas gadījumi kopumā) liecina, ka Possia labāko efektivitāti salīdzinājumā ar klopidogrelu smagas asiņošanas gadījumi 12 mēnešu laikā pēc AKS nemazina (ARR 1,4%, RRR 8%, RA 0,92; p=0,0257).

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Possia visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās pieteiktajai indikācijai (skatīt apakšpunktos 4.2 un 5.2).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Tikagreloram pierādīta lineāra farmakokinētika un tikagrelora un aktīvā metabolīta (AR-C124910XX) iedarbība ir aptuveni proporcionāla devai līdz 1260 mg.

Uzsūkšanās

Tikagrelora uzsūkšanās ir strauja, un vidējais t_{max} ir aptuveni 1,5 stundas. Galvenā cirkulējošā metabolīta AR-C124910XX (arī aktīvs) veidošanās no tikagrelora notiek ātri, un vidējais t_{max} ir aptuveni 2,5 stundas. Pēc 90 mg tikagrelora iekšējās lietošanas tukšā dūšā C_{max} ir 529 ng/ml, un AUC

ir 3451 ng*h/ml. Metabolīta un pamatsavienojuma attiecība ir 0,28 C_{max} un 0,42 AUC. Aprēķināts, ka tikagrelora vidējā absolūtā biopieejamība ir 36%. Trekna maltīte tikagrelora AUC palielināja par 21% un aktīvā metabolīta C_{max} samazināja par 22%, bet tikagrelora C_{max} vai aktīvā metabolīta AUC neietekmēja. Uzskata, ka šīm nelielajām pārmaiņām ir minimāla klīniska nozīme, tādēļ tikagreloru var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Tikagrelors kā arī tā aktīvais metabolīts ir P-gp substrāti.

Izkliede

Tikagrelora izklijes tilpums līdzsvara apstākļos ir 87,5 l. Tikagrelors un tā aktīvais metabolīts plaši saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām (> 99,0%).

Biotransformācija

CYP3A4 ir galvenais enzīms, kas nodrošina tikagrelora metabolismu un aktīvā metabolīta veidošanos, un tā mijiedarbība ar citiem CYP3A substrātiem ir diapazonā no aktivizēšanas līdz inhibīcijai.

Tikagrelora galvenais metabolīts ir AR-C124910XX, kas arī ir aktīvs, kā apliecina *in vitro* saistīšanās ar trombocītu P2Y₁₂ ADF receptoru. Aktīvā metabolīta sistēmiskā iedarbība ir aptuveni 30-40% no tikagrelora sistēmiskās iedarbības.

Eliminācija

Galvenais tikagrelora eliminācijas ceļš ir metabolisms aknās. Lietojot radioģiski iezīmētu tikagreloru, vidējā atgūtā radioaktivitāte ir aptuveni 84% (57,8% izkārnījumos, 26,5% urīnā). Gan tikagrelora, gan aktīvā metabolīta izdalīšanās apjoms ar urīnu bija mazāks nekā 1% devas. Galvenais aktīvā metabolīta eliminācijas ceļš ar vislielāko varbūtību ir sekrēcija ar žulti. Vidējais $t_{1/2}$ bija aptuveni 7 stundas tikagreloram un 8,5 stundas aktīvam metabolītam.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Farmakokinētiskās analīzes populācijā gados vecākiem AKS pacientiem (≥ 75 g.v.) salīdzinājumā ar jaunākiem pacientiem novēroja izteiktāku tikagrelora (gan C_{max} , gan AUC palielinājās par aptuveni 25%) un aktīvā metabolīta iedarbību. Šīs atšķirības neuzskata par klīniski nozīmīgām. (Skatīt 4.2 apakšpunktā).

Bērni

Tikagrelora lietošana pediatrikālā populācijā nav pētīta (skatīt 4.2 un 5.1 apakšpunktā).

Dzimums

Sievietēm, salīdzinot ar vīriešiem, novēroja izteiktāku tikagrelora (un aktīvā metabolīta (gan C_{max} , gan AUC lielāki par aptuveni 50%) iedarbību. Šīs atšķirības neuzskata par klīniski nozīmīgām.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu nieru darbību (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) tikagrelora un tā aktīvā metabolīta iedarbība bija par aptuveni 20% mazāka (skatīt 4.2 apakšpunktā).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem salīdzinājumā ar atbilstošiem veselīgiem cilvēkiem tikagrelora C_{max} un AUC bija lielāks par attiecīgi 12% un 23 (skatīt 4.2 apakšpunktā). Tikagrelors nav pētīts pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem, tā lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem ir kontrindicēta (skatīt 4.3 un 4.4 apakšpunktā).

Etniskā piederība

Aziātu izcelsmes pacientiem vidējā biopieejamība salīdzinājumā ar baltās rases pārstāvjiem ir par 39% lielāka. Pacientiem, kuri paši sevi atzinuši par melnādainiem, tikagrelora biopieejamība bija par 18% mazāka nekā baltās rases pacientiem. Klīniskās farmakoloģijas pētījumos tikagrelora iedarbība (C_{max}

un AUC) japāņu pacientiem bija par aptuveni 40% (20% pēc tam, kad veikta pielāgošana atbilstoši ķermeņa masai) lielāka nekā baltās rases pārstāvjiem.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par tikagrelora un tā galvenā metabolīta farmakoloģisko drošību, vienreizēju un atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par nepieņemamu blakusparādību risku cilvēkam.

Vairākām dzīvnieku sugām novēroja kuņģa-zarnu trakta kairinājumu pie klīniski atbilstoša iedarbības līmeņa (skatīt apakšnodaļu 4.8).

Lietojot tikagreloru lielā devā žurku mātītēm, konstatēta palielināta dzemdes audzēju (adenokarcinomu) un aknu adenomu sastopamība. Dzemdes audzēju rašanās mehānisms ir drīzāk hormonālā līdzsvara traucējumi, kas žurkās var ietekmēt audzējus iespējams, aknu adenomu rašanās mehānisms ir grauzēju-specifiska enzīmu indukcija aknās. Tādēļ maz ticams, ka kancerogēnātes pētījumus var attiecināt uz cilvēkiem.

Žurkām, lietojot mātītei toksisku devu, novēroja nelielas attīstības anomālijas (drošības robeža 5,1). Trušu augļiem mātītēm, kas lietojušas lielas devas bez toksiskas ietekmes uz mātīti, novērota neliela aknu nobriešanas un skeleta attīstības aizkavēšanās (drošības robeža 4,5).

Ar žurkām un trušiem veiktajos pētījumos konstatēta toksiska ietekme uz reproduktīvo funkciju ar nedaudz samazinātu ķermeņa masas pieaugumu mātītēm un samazinātu jaundzimušo dzīvotspēju un ķermeņa masu dzimšanas brīdī, kā arī ar aizkavētu augšanu.

Tikagrelors izraisīja neregulārus ciklus (galvenokārt ciklu pagarināšanos) žurku mātītēm, bet neietekmēja kopējo auglību žurku tēviņiem un mātītēm. Ar radioloģiski iezīmētu tikagreloru veiktajos farmakokinētikas pētījumos pierādīts, ka pamatsavienojums un tā metabolīti žurkām izdalās ar mātes pienu (skatīt 4.6 apakšpunktā).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Kodols

Mannīts (E421)

Kalcija hidroģenfosfāts

Magnija stearāts (E470b)

Nātrija cietes glikolāts

Hidroksipropil-celuloze (E463)

Apvalks

Talks

Titāna dioksīds (E171)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Polietilēn-glikols 400

Hipromeloze (E464)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

- PVH-PVDH/Al caurspīdīgs blisters (ar simboliem saule un mēness) pa 10 tabletēm; kastītēs pa 60 tabletēm (6 blisteri) un 180 tabletes (18 blisteri).
- PVH-PVDH/Al caurspīdīgs kalendāra blisters (ar simboliem saule un mēness) pa 14 tabletēm; kastītēs pa 14 tabletēm (1 blisteri), pa 56 tabletēm (4 blisteri) un pa 168 tabletēm (12 blisteri).
- PVH-PVDH/Al perforēti vienas devas caurspīdīgi blisteri pa 10 tabletēm; kastītēs pa 100x1 tabletēm 10 blisteri).

Visi iepakojuma lielumi var nebūt tirgū pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Zviedrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/10/656/001-006

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2010. gada 3. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

A. RAŽOTĀJS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

vai

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

Farmakovigilances sistēma

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina, lai pirms zāļu nonākšanas tirgū un zāļu tirdzniecības laikā būtu ieviesta un darbotos farmakovigilances sistēma, kas uzrādīta reģistrācijas pieteikuma 1.8.1 modulī.

Riskvadības plāns (RVP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic farmakovigilances pasākumi, kas sīkāk aprakstīti Farmakovigilances plānā atbilstoši reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī apstiprinātajai RVP 4. versijai, un jāveic atbilstoši RVP papildinājumi, saskaņojot ar Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteju (CHMP).

Saskaņā ar CHMP vadlīnijām attiecībā uz cilvēkiem paredzēto zāļu riska vadības sistēmām, papildināts RVP jāiesniedz vienlaicīgi ar nākamo periodiski atjaunojamo drošības ziņojumu (PADZ).

Turklāt, papildināts RVP jāiesniedz:

- ja ir saņemta jauna informācija, kas var ietekmēt esošo drošības specifikāciju, farmakovigilances plānu vai riska mazināšanas pasākumus;
 - 60 dienu laikā pēc būtisku (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas;
 - pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma
- **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ EFEKTĪVU UN DROŠU ZĀĻU LIETOŠANU**

Nav piemērojami.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

90 mg APVALKOTO TABLEŠU KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Possia 90 mg apvalkotās tabletes
ticagrelor

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Viena apvalkotā tablete satur 90 mg tikagrelora

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

14 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
100 x 1 apvalkotās tabletes
168 apvalkotās tabletes
180 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

possia 90 mg

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
PERFORĒTS BLISTERS AR VIENU DEVU KONTŪRLIGZDĀ (100 X 1 TABLETES)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Possia 90 mg tabletes
ticagrelor

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AstraZeneca AB

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERS (10 TABLETES)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Possia 90 mg tabletes
ticagrelor

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AstraZeneca AB

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Simboli saule un mēness

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERS AR KALENDĀRU (14 TABLETES)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Possia 90 mg tabletes
ticagrelor

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AstraZeneca AB

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Pr O Tr C Pk S Sv
Simboli saule un mēness

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Possia 90 mg apvalkotās tabletes *ticagrelor*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Possia un kādam nolūkam to lieto
2. Kas jāzina pirms Possia lietošanas
3. Kā lietot Possia
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Possia
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Possia un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Possia

Possia satur aktīvo vielu, ko sauc par tikagreloru. Tas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par antiagregantu zālēm.

Kā Possia darbojas

Possia ietekmē šūnas, ko sauc par trombocītiem. Salīpot kopā, šīs ļoti mazās asins šūnas palīdz apturēt asiņošanu, noslēdzot sīkas griezumā vai bojājuma vietas asinsvadus.

Tomēr trombocīti var veidot arī asins recekļus bojāta asinsvada iekšpusē sirdī vai smadzenēs. Tas var būt ļoti bīstami, jo:

- asins receklis var pilnībā nosprostot asins piegādi – tas var izraisīt sirdslēkmi (miokarda infarktu) vai insultu, vai
- asins receklis var daļēji bloķēt sirds asinsvadu – tas var mazināt asins piegādi sirdij un izraisīt periodiskas sāpes (ko sauc par „nestabilo stenokardiju”).

Possia palīdz novērst trombocītu salīpšanu. Tas mazina asinsvadu nosprostojoša asins tromba veidošanos, kas var samazināt asins plūsmu.

Kādam nolūkam Possia lieto

Possia paredzēts lietošanai tikai pieaugušajiem. Jums jālieto Possia, ja Jums ir bijusi

- sirdslēkme vai
- nestabila stenokardija (stenokardija vai sāpes krūtīs, kas nav labi kontrolētas).

Possia mazina iespējamību, ka Jums būs cits insults vai sirdslēkme vai iestāsies nāve sirds un asinsvadu slimības dēļ.

2. Kas jāzina pirms Possia lietošanas

Nelietojiet Possia šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret tikagreloru vai kādu citu (6. sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu (uzskaitītas apakšpunktā 6: „Sīkāka informācija”).

- Ja Jums pašlaik ir vai nesen ir bijusi asiņošana Jūsu ķermenī, piemēram, kuņģa vai zarnu čūlas asiņošana.
- Jums ir vidēji smaga līdz smaga aknu slimība.
- Jūs lietojot kādu no šiem medikamentiem: ketokonazolu (lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai), klaritromicīnu (lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai), nefazodonu (antidepresants), ritonaviru un atazanaviru (lieto HIV infekcijas un AIDS ārstēšanai).
- Jums ir bijis insults, ko izraisījusi asiņošana galvas smadzenēs.

Nelietojiet Possia, ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu pirms Possia lietošanas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Possia lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Jums ir palielināts asiņošanas risks, ja Jums
 - nesēn bijusi nopietna trauma,
 - nesēn veikta operācija (tostarp stomatoloģiska);
 - Jums ir stāvoklis, kas ietekmē asins recēšanu;
 - nesēn bijusi kuņģa vai zarnu asiņošana (piemēram, no kuņģa čūlas vai resnās zarnas polīpiem);
- Jums jāveic operācija (tostarp stomatoloģiska) jebkurā brīdī Possia lietošanas laikā. Tas nepieciešams tādēļ, ka Jums ir palielināts asiņošanas risks. Jūsu ārsts var vēlēties, lai Jūs pārtrauciet lietot Possia 7 dienas pirms operācijas.
- Jūsu sirds ritms ir ļoti zems (parasti zemāks par 60 sitieniem minūtē) un jums vēl nav ievietota ierīce, kas dod sirdij ritmu (sirds ritma devējs).
- Jums ir astma vai cita plaušu slimība vai elpošanas grūtības.
- Jūsu asins analīzēs ir bijis vairāk urīnskābes nekā parasti pieļaujams.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai Jūs neesat par to pārliecināts), konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai zobārstu pirms Possia lietošanas.

Bērni

Possia nav ieteicams lietot bērniem un jauniešiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Possia

Lūdzu, pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat vai nesēn lietojāt kādas citas zāles. Tas attiecas uz zālēm, ko Jūs esat iegādājies bez receptes, uztura bagātinātājiem un ārstniecības augu līdzekļiem. Tas nepieciešams tādēļ, ka Possia var ietekmēt dažu zāļu iedarbības veidu un dažas zāles var ietekmēt Possia.

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm:

- vairāk kā 40 mg dienā simvastatīna vai lovastatīna (lieto, lai ārstētu augstu holesterīna līmeni);
- rifamicīnu (antibiotika), fenitoīnu, karbamazepīnu un fenobarbitālu (lieto krampju novēršanai), deksametazonu (lieto iekaisīgu un autoimūnu stāvokļu ārstēšanai), digoksīnu (lieto sirds mazspējas ārstēšanai), ciklosporīnu (lieto organisma aizsargreakciju samazināšanai), hinidīnu un diltiazemu (lieto sirds ritma traucējumu ārstēšanai), beta blokatorus un verapamilu (lieto augsta asinsspiediena ārstēšanai).

Īpaši pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm, kas Jums palielina asiņošanas risku:

- „perorālie antikoagulanti” – kurus bieži dēvē par „asinis šķidrinošiem līdzekļiem”, pie kuriem pieder arī varfarīns;
- nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi (saīsinājumā kā NPIL), kurus lieto kā pretsāpju zāles, piemēram, ibuprofēns un naproksēns;
- selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori (saīsinā kā SSAI), kurus lieto kā antidepresantus, piemēram paroksetīns, sertralīns un citaloprams;
- citas zāles, piemēram, ketokonazols (lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai), klaritromicīns (lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai), nefazodons (antidepresants), ritonavirs un atazanavirs (lieto HIV

infekcijas un AIDS ārstēšanai), cisaprīds (lieto grēmu ārstēšanai), melno rudzu graudu alkaloīdi (lieto migrēnu un galvassāpju ārstēšanai).

Ja Jūsu ārsts dod Jums fibrinolītiskus līdzekļus, bieži sauktus par „trombu šķīdinātājiem”, tādus kā streptokināzi vai alteplāzi, pastāstiet savam ārstam, ka Jūs lietojiet Possia un tāpēc Jums var būt paaugstināts asiņošanas risks.

Possia lietošana kopā ar uzturu

Jūs varat lietot Possia ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Possia nav ieteicams lietot, ja Jums ir iestājusies vai varētu iestāties grūtniecība. Sievietēm jālieto atbilstoši pretapaugļošanās līdzekļi, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās šo zāļu lietošanas laikā. Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, konsultējieties ar savu ārstu pirms Possia lietošanas. Ārsts ar Jums apspriedīs ieguvumu un risku, ko rada Possia lietošana šajā laikā.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, jautājiet padomu savam ārstam vai farmaceitam pirms jebkādu zāļu lietošanas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Possia nav raksturīga ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot Possia

Vienmēr lietojiet Possia tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Nesāciet lietot Possia, ja Jums ir kāda slimība, ja Jūs neesat saņēmis atļauju no ārsta vai farmaceitam.

Cik daudz zāļu jālieto

- Sācumdeva ir divas tabletes vienlaicīgi (piesatinošā deva 180 mg). Šī deva parasti tiks dota slimnīcā.
- Pēc sākuma devas, parastā deva ir viena 90 mg tablete divas reizes dienā līdz 12 mēnešiem, ja vien Jūsu ārsts jums nenorāda savādāk. Ieņemiet Possia aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu (piemēram, vienu tableti no rīta un vienu vakarā).

Jūsu ārsts Jums parasti liks lietot arī acetilsalicilskābi. Šī viela ir daudzu zāļu sastāvā, lai novērstu asins sarecēšanu. Ārsts Jums norādīs, cik daudz zāļu Jums jālieto (parasti no 75 līdz 150 mg dienā).

Kā lietot Possia

- Jūs varat lietot tableti ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.
- Jūs varat pārbaudīt, kad pēdējo reizi esat lietojis Possia tableti, paskatoties uz blistera. Uz tā ir saule (apzīmē rītu) un mēness (apzīmē vakaru). Jūs redzēsiet, vai esat ieņēmis devu.

Ja esat lietojis Possia vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Possia vairāk nekā noteikts, konsultējieties ar ārstu vai nekavējoties dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdzī zāļu iepakojumu. Jums var būt palielināts asiņošanas risks.

Ja esat aizmirsis ieņemt Possia

- Ja esat aizmirsis ieņemt devu, vienkārši lietojiet nākamo devu kā parasti.
- Nelietojiet dubultu devu (divas devas vienā reizē), lai kompensētu aizmirsto devu.

Ja Jūs pārtraucat lietot Possia

Nepārtrauciet Possia lietošanu, nekonsultējoties ar ārstu. Turpiniet lietot Possia tik ilgi, kamēr ārsts Jums to paraksta. Ja Jūs pārtrauksiet lietot Possia, var palielināties iespējamība, ka Jums būs atkārtota sirdslēkme, insults vai iestāties nāve, ko izraisa sirds vai asinsvadu problēmas.

Ja Jums rodas vēl kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lietojot šīs zāles, var rasties šādas blakusparādības:

Blakusparādības ir klasificētas, izmantojot šādu klasifikāciju: bieži (skar 1-10 pacientu no 100); reti (skar 1-10 pacientu no 1000); ļoti reti (skar 1-10 pacientu no 10 000).

Ja pamanāt kādu no tālāk minētajiem simptomiem, nekavējoties griezieties pie ārsta – Jums var būt nepieciešama steidzama medicīniska ārstēšana:

- **Insulta pazīmes, piemēram:**
 - pēkšņs rokas, kājas vai sejas notirpums vai vājums, īpaši tad, ja tas skar tikai vienu ķermeņa pusi;
 - pēkšņs apjukums, apgrūtināta runāšana vai spēja saprast citus;
 - pēkšņi apgrūtināta iešana vai līdzsvara vai koordinācijas spējas zudums;
 - pēkšņs reibonis vai pēkšņas stipras galvassāpes nezināma iemesla dēļ.Šīs ir insulta paveida pazīmes, ko izraisa asiņošana galvas smadzenēs. Tas novērojams retāk.
- **Asiņošana** – viegla asiņošana sastopama bieži. Taču smaga asiņošana sastopama reti, bet tā var būt bīstama dzīvībai. Var palielināties dažāda veida asiņošanas biežums, piemēram:
 - deguna asiņošana (bieži);
 - asins piejaukums urīnā (reti);
 - melni izkārnījumi vai asins piejaukums izkārnījumos (bieži);
 - acs asiņošana (reti);
 - asiņu atklepošana vai atvemšana (reti);
 - vagināla asiņošana, kas ir smaga vai notiek dažādos laikos, salīdzinot ar normālu menstruālā cikla asiņošanu (reti);
 - spēcīgāka asiņošana pēc operācijas vai no griezieniem un brūcēm (bieži);
 - asiņošana no kuņģa gļotādas (cūla) (reti);
 - smaganu asiņošana (reti);
 - asiņošana no auss (reti);
 - iekšēja asiņošana (reti);
 - locītavu asiņošana, izraisot sāpīgu uztūkumu (reti).

Ja pamanāt kādu no tālāk minētajiem simptomiem, konsultējieties ar ārstu:

- **Elpas trūkums** – tas novērojams bieži. To var izraisīt Jūsu sirds slimība vai kāds cits iemesls, vai arī tā var būt Possia blakusparādība. Ja jūtat, ka Jums pastiprinās vai ilgstoši saglabājas elpas trūkums, pastāstiet to ārstam. Jūsu ārsts izlems, vai Jums nepieciešama ārstēšana vai sīkāka izmeklēšana.

Citas iespējamās blakusparādības

Bieži (skar 1-10 pacientus no 100)

- Zilumu veidošanās

Retāk (skar 1-10 pacientus no 1000)

- Alerģiskas reakcijas – izsitumi, nieze vai sejas, lūpu vai mēles pietūkums, kas var būt smagas alerģiskas reakcijas pazīmes (skatīt 2.sadaļā “Kas jāzina pirms Possia lietošanas”)
- Galvassāpes
- Reibonis vai telpas griešanās sajūta
- Sāpes vēderā
- Caureja vai gremošanas traucējumi
- Slikta dūša vai vemšana

- Izsitumi
- Nieze
- Kuņģa iekaisums (gastrīts)

Reti (skar 1-10 pacientus no 10000)

- Aizcietējums
- Durstīšanas sajūta
- Apjukums

Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

5. Kā uzglabāt Possia

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc „EXP” (Derīgs līdz). Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Possia satur

- Aktīvā viela ir tikagrelors. Viena apvalkotā tablete satur 90 mg tikagrelora.
- Citas sastāvdaļas ir:
Tabletes kodols: mannīts (E421), kalcija hidroģenfosfāts, nātrija cietes glikolāts, hidroksipropilceluloze (E463), magnija stearāts (E470b).
Tabletes apvalks: hipromeloze (E464), utāna dioksīds (E171), talks, polietilēn-glikols 400 un dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Possia ārējais izskats un iepakojums

Apvalkotās tabletes (tabletes): tabletes ir apaļas, abpusēji izliktas, dzeltenas, apvalkotas, ar apzīmējumu „90” virs „T” vienā pusē.

Possia ir pieejams:

- standarta blisteros (ar simboliem saule un mēness) kastītēs pa 60 un 180 tabletēm;
- kalendāra blisteros (ar simboliem saule un mēness) kastītēs pa 14, 56 un 168 tabletēm;
- perforētos blisteros kastītē pa 100x1 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Zviedrija

Ražotājs
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85

Södertälje
Zviedrija

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

NV AstraZeneca SA
Tel: +32 2 370 48 11

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

AstraZeneca kft
Tel.: + 36 1 883 6500

Česká republika

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: + 356 2277 8000

Danmark

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

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: + 49 41 03 7080

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: + 47 21 00 64 00

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 654 9 6 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: + 30 2 10 68 71 500

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 4997400

France

AstraZeneca
Tél: + 33 1 41 29 40 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: + 40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: + 353 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.
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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>

Zāles vairs nav reģistrētas