

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Possia 90 mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 90 mg de ticagrelor.

Para uma lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Comprimidos redondos, biconvexos, amarelos, com a gravação “90” acima de um “T” numa face e plano na outra.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Possia, administrado conjuntamente com ácido acetilsalicílico (AAS), é indicado na prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes adultos com Síndromas Coronários Agudos (angina instável, Enfarte do Miocárdio sem elevação ST [NSTEMI] ou Enfarte do Miocárdio com elevação ST [STEMI]); incluindo doentes sujeitos a tratamento médico, e aqueles sujeitos a intervenção coronária percutânea (PCI) ou *bypass* aortocoronário (*coronary artery by-pass grafting* - CABG).

Para mais informações, consultar secção 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

O tratamento com Possia deve ser iniciado com uma dose de carga única de 180 mg (dois comprimidos de 90 mg) e depois continuada com 90 mg duas vezes ao dia.

Doentes a tomarem Possia devem também tomar AAS diariamente, exceto se especificamente contraindicado. Após uma dose inicial de AAS, Possia deverá ser utilizado com uma dose de manutenção de AAS de 75-150 mg (ver secção 5.1).

O tratamento é recomendado até 12 meses, exceto se a descontinuação de Possia for clinicamente indicada (ver secção 5.1). A experiência após 12 meses é limitada.

Em doentes com Síndromas Coronários Agudos (SCA), a descontinuação prematura com qualquer terapêutica antiplaquetária, incluindo Possia, pode resultar num risco aumentado de morte cardiovascular, ou enfarte do miocárdio devido à doença subjacente do doente. Assim, deve ser evitada a descontinuação prematura do tratamento.

Devem também ser evitadas omissões na terapêutica. Um doente que falhe uma dose de Possia deverá apenas tomar um comprimido de 90 mg (a sua dose seguinte) à hora marcada.

Se necessário, os doentes tratados com clopidogrel podem fazer a mudança diretamente para Possia (ver secção 5.1). A mudança de prasugrel para Possia não foi investigada.

Populações especiais

Doentes idosos

Não é necessário ajuste da dose em idosos (ver secção 5.2).

Doentes com compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2). Não há informação disponível relativamente ao tratamento de doentes em diálise renal e consequentemente Possia não é recomendado nestes doentes.

Doentes com compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro. Possia não foi estudado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave. A sua utilização em doentes com compromisso hepático moderado a grave é, portanto, contraindicada (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Doentes pediátricos

A segurança e eficácia de Possia em crianças com idade inferior a 18 anos na indicação aprovada nos adultos ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis (ver secções 5.1 e 5.2).

Modo de administração

Para administração oral. Possia pode ser administrado com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Hemorragia patológica ativa.
- História de hemorragia intracraniana (ver secção 4.8).
- Compromisso hepático moderado a grave (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2).
- A administração conjunta de ticagrelor com inibidores potentes do CYP3A4 (p. ex. cetoconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir e atazanavir) é contraindicada, pois a co-administração pode levar a um aumento substancial na exposição a ticagrelor (ver secções 4.4 e 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Risco de hemorragia

No estudo principal de fase 3 PLATO ([PLATElet Inhibition and Patient Outcomes], 18.624 doentes) os principais critérios de exclusão incluíram risco aumentado de hemorragia, trombocitopenia clinicamente importante ou anemia, hemorragia intracraniana prévia, hemorragia gastrointestinal nos últimos 6 meses ou cirurgia major nos últimos 30 dias. Doentes com síndromas coronários agudos tratados com Possia e AAS mostraram um risco aumentado para hemorragia grave não-CABG e também mais geralmente em hemorragias que requerem vigilância médica, ou seja, hemorragias PLATO Graves + Menores, mas não fatais ou hemorragias com risco de vida (ver secção 4.8).

Consequentemente, a utilização de Possia em doentes com risco acrescido conhecido para hemorragia deve ser balanceado face ao benefício em termos de prevenção de acontecimentos aterotrombóticos. Se clinicamente indicado, Possia deve ser utilizado com precaução nos seguintes grupos de doentes:

- Doentes com uma predisposição para hemorragia (p. ex. devido a trauma recente, cirurgia recente, perturbações da coagulação hemorragia gastrointestinal ativa ou recente). A utilização de Possia é contraindicada em doentes com hemorragia patológica grave, naqueles com história de hemorragia intracraniana, e em doentes com compromisso hepático moderado a grave (ver secção 4.3).
- Doentes com administração concomitante de medicamentos que podem aumentar o risco de hemorragia (p. ex. medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINE's), anticoagulantes orais e/ou fibrinolíticos) no prazo de 24 horas após administração de Possia).

Não existem dados com Possia sobre o benefício hemostático de transfusões plaquetárias; Possia em circulação pode inibir plaquetas transfundidas. Considerando que a co-administração de Possia com

desmopressina não diminuiu o tempo de hemorragia padrão, é improvável que a desmopressina seja eficaz no controlo clínico de acontecimentos hemorrágicos (ver secção 4.5).

A terapêutica antifibrinolítica (ácido aminocapróico ou ácido tranexâmico) e/ou o fator recombinante VIIa podem aumentar a hemostase. Possia pode ser retomado após a causa da hemorragia ter sido identificada e controlada.

Cirurgia

Os doentes devem ser aconselhados a informar os médicos e dentistas se estiverem a tomar Possia antes da marcação de qualquer cirurgia e antes de tomar qualquer novo medicamento.

Nos doentes PLATO submetidos a *bypass* aortocoronário com enxerto (CABG), Possia teve mais hemorragias que clopidogrel quando suspenso 1 dia antes da cirurgia, mas uma taxa similar de hemorragias graves comparativamente a clopidogrel, após suspensão da terapêutica 2 ou mais dias antes da cirurgia (ver secção 4.8). Se um doente estiver programado para cirurgia eletiva e para a qual não seja desejável um efeito anti-plaquetário, Possia deve ser descontinuado 7 dias antes da cirurgia (ver secção 5.1).

Doentes com risco de acontecimentos bradicárdicos

Devido a observações de pausas ventriculares, na sua maioria assintomáticas, num estudo clínico recente, doentes com um risco aumentado de acontecimentos bradicárdicos (p. ex. doentes sem um *pacemaker* que têm síndrome do nóculo sinusal, bloqueio AV de 2º ou 3º grau ou síncope relacionada com bradicardia) foram excluídos do estudo principal PLATO de avaliação da segurança e eficácia de Possia. Consequentemente, devido à experiência clínica limitada, Possia deve ser utilizado com precaução nestes doentes (ver secção 5.1).

Adicionalmente, deve-se ter precaução quando se administra Possia concomitantemente com fármacos conhecidos por induzir bradicardia. Contudo, nenhuma evidência de reacções adversas clinicamente significativas foi observada no estudo PLATO após administração concomitante com um ou mais medicamentos conhecidos por induzir bradicardia (p. ex. 96% bloqueadores beta, 33% bloqueadores dos canais de cálcio diltiazem e verapamil, e 4% digoxina) (ver secção 4.5).

Durante o sub-estudo Holter no PLATO, mais doentes tiveram pausas ventriculares ≥ 3 segundos com ticagrelor do que com clopidogrel durante a fase aguda do seu SCA. O aumento na deteção de pausas ventriculares pelo Holter com ticagrelor foi superior em doentes com insuficiência cardíaca crónica (ICC) comparativamente à população geral do estudo durante a fase aguda do SCA, mas não durante um mês com ticagrelor ou comparativamente a clopidogrel. Não ocorreram consequências clinicamente adversas associadas a este desequilíbrio (incluindo síncope ou implantação do *pacemaker*) nesta população de doentes (ver secção 5.1).

Dispneia

Foi notificada dispneia em 13,8% dos doentes tratados com Possia e em 7,8% dos doentes tratados com clopidogrel. Os investigadores consideraram a causalidade da dispneia relacionada com o tratamento com Possia, em 2,2% dos doentes. É habitualmente ligeira a moderada em intensidade e é frequentemente resolvida sem necessidade de descontinuação do tratamento. Doentes com asma/Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) podem ter um risco absoluto aumentado de sofrer de dispneia com Possia (ver secção 4.8). Ticagrelor deve ser utilizado com precaução em doentes com história de asma e/ou DPOC. O mecanismo ainda não foi elucidado. Se um doente notificar nova dispneia, prolongada ou agravada esta deve ser totalmente investigada e se não tolerada, o tratamento com Possia deve ser interrompido.

Aumentos da creatinina

Os níveis de creatinina podem aumentar durante o tratamento com Possia (ver secção 4.8). O mecanismo não foi elucidado. A função renal deverá ser verificada um mês após e posteriormente de acordo com a prática médica de rotina, com especial atenção a doentes ≥ 75 anos, doentes com compromisso renal moderado/grave e aqueles a fazerem tratamento concomitante com um antagonista do recetor da angiotensina (ARA).

Aumento do ácido úrico

No estudo PLATO, doentes em ticagrelor possuíram um risco mais elevado de hiperuricemia que doentes a receberem clopidogrel (ver secção 4.8). Deve ter-se precaução quando se administra ticagrelor a doentes com história de hiperuricemia ou artrite gotosa. Como medida de precaução, é desencorajada a utilização de ticagrelor em doentes com nefropatia por ácido úrico.

Outros

Com base na relação observada no PLATO entre a dose de AAS de manutenção e a eficácia relativa de ticagrelor comparativamente a clopidogrel, a co-administração de Possia e a dose elevada de manutenção de AAS (> 300 mg) não é recomendada (ver secção 5.1).

A administração conjunta de Possia com inibidores potentes do CYP3A4 (p. ex. cetoconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir e atazanavir) está contraindicada (ver secções 4.3 e 4.5). A co-administração pode levar a um aumento substancial na exposição ao Possia (ver secção 4.5).

A administração conjunta de ticagrelor com indutores potentes do CYP3A4 (p. ex. rifamicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina e fenobarbital) é desencorajada, pois a co-administração pode originar diminuição na exposição e eficácia ao ticagrelor (ver secção 4.5).

A administração conjunta de Possia e substratos do CYP3A4 com índices terapêuticos estreitos (p. ex. cisaprida e alcalóides ergóticos) não é recomendada, pois ticagrelor pode aumentar a exposição a estes medicamentos (ver secção 4.5). A utilização concomitante de Possia com doses de sinvastatina ou lovastatina superiores a 40 mg não é recomendada (ver secção 4.5).

É recomendada a monitorização clínica e laboratorial rigorosa quando se administra digoxina concomitantemente com Possia (ver secção 4.5).

Não estão disponíveis dados da utilização concomitante de Possia com inibidores potentes de glicoproteína-P (P-gp) (p. ex. verapamil, quinidina, ciclosporina) que podem aumentar a exposição a ticagrelor. Se a associação não puder ser evitada, a utilização concomitante deverá ser feita com precaução (ver secção 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Ticagrelor é principalmente um substrato do CYP3A4 e um inibidor ligeiro do CYP3A4. Ticagrelor é igualmente um substrato P-gp e um inibidor fraco da P-gp e pode aumentar a exposição de substratos P-gp.

Efeitos de outros medicamentos no Possia

Medicamentos metabolizados pelo CYP3A4

Inibidores do CYP3A4

- Inibidores fortes do CYP3A4 – A co-administração de cetoconazol com ticagrelor aumentou a $C_{\text{máx}}$ de ticagrelor e a AUC similar a 2,4 vezes e 7,3 vezes, respetivamente. A $C_{\text{máx}}$ e a AUC do metabolito ativo foram reduzidas em 89% e 56%, respetivamente. É esperado que outros inibidores potentes do CYP3A4 (claritromicina, nefazodona, ritonavir, e atazanavir) tenham efeitos similares e a sua utilização concomitante com Possia é contraindicada (ver secções 4.3 e 4.4).
- Inibidores moderados do CYP3A4 - A co-administração de diltiazem com ticagrelor aumentou a $C_{\text{máx}}$ de ticagrelor em 69% e a AUC em cerca de 2,7 vezes e diminuiu a $C_{\text{máx}}$ do metabolito ativo em 38% e a AUC manteve-se inalterada. Não se observou efeito de ticagrelor nos níveis plasmáticos de diltiazem. É esperado que outros inibidores moderados do CYP3A4 (p. ex. amprenavir, aprepitant eritromicina e fluconazol) possam também ser co - administrados com Possia.

Indutores do CYP3A

A co-administração de rifampicina com ticagrelor diminuiu a $C_{\text{máx}}$ e a AUC de ticagrelor em 73% e 86%, respetivamente. A $C_{\text{máx}}$ do metabolito ativo manteve-se inalterada e a AUC foi diminuída em 46%, respetivamente. É esperado que outros indutores do CYP3A (p. ex. dexametasona, fenitoína, carbamazepina e fenobarbital) diminuam também a exposição ao Possia. A co-administração de ticagrelor com indutores potentes do CYP3A pode diminuir a exposição e eficácia de ticagrelor.

Outras

Estudos de interação farmacológica clínica demonstraram que a co-administração de ticagrelor com heparina, enoxaparina e AAS ou desmopressina não tiveram qualquer efeito na farmacocinética de ticagrelor ou do metabolito ativo ou na agregação plaquetária induzida por ADP comparativamente a ticagrelor isoladamente. Se clinicamente indicado, medicamentos que alteram a hemostase devem ser utilizados com precaução em associação com Possia (ver secção 4.4).

Não estão disponíveis dados da utilização concomitante de Possia com inibidores potentes da P-gp (p. ex. verapamil, quinidina, ciclosporina) que podem aumentar a exposição a ticagrelor. Se clinicamente indicado, a utilização concomitante deverá ser feita com precaução (ver secção 4.4).

Efeitos de Possia sobre outros medicamentos

Medicamentos metabolizados pelo CYP3A4

- *Sinvastatina* – A co-administração de ticagrelor com sinvastatina aumentou a $C_{\text{máx}}$ da sinvastatina em 81% e a AUC em 56% e aumentou a $C_{\text{máx}}$ da sinvastatina ácida em 64% e a AUC em 52%, com alguns aumentos individuais iguais a 2 a 3 vezes. A co-administração de ticagrelor com doses de sinvastatina superiores a 40 mg ao dia pode originar efeitos secundários da sinvastatina e deve ser considerado em relação aos potenciais benefícios. Não se verificou efeito da sinvastatina nos níveis plasmáticos de ticagrelor. Possia pode ter um efeito similar na lovastatina. Não é recomendada a utilização concomitante de Possia com doses de sinvastatina ou lovastatina superiores a 40 mg (ver secção 4.4).
- *Atorvastatina* – A co-administração de atorvastatina e ticagrelor aumentou a $C_{\text{máx}}$ da atorvastatina ácida em 23% e a AUC em 36%. Aumentos similares na AUC e $C_{\text{máx}}$ foram observados em todos os metabolitos da atorvastatina ácida. Estes aumentos não são considerados clinicamente significativos.
- Não pode ser excluído um efeito similar nas outras estatinas metabolizadas pelo CYP3A4. Doentes no PLATO a receberem ticagrelor tomaram uma variedade de estatinas, sem preocupações de uma associação com a segurança da estatina entre os 93% dos coortes de PLATO a tomarem estes medicamentos.

Ticagrelor é um inibidor ligeiro do CYP3A4. A co-administração de Possia e substratos CYP3A4 com índices terapêuticos estreitos (p. ex. cisaprida e alcalóides ergóticos) não é recomendada, pois ticagrelor pode aumentar a exposição a estes medicamentos (ver secção 4.4).

Medicamentos metabolizados pelo CYP2C9

A administração conjunta de Possia com tolbutamida não resultou em alterações nos níveis plasmáticos de nenhum dos medicamentos, o que sugere que ticagrelor não é um inibidor do CYP2C9 e não é provável que altere o metabolismo de medicamentos mediados pelo CYP2C9, como varfarina e tolbutamida.

Contraceptivos orais

A administração conjunta de Possia e levonorgestrel e etinilestradiol aumentou a exposição de etinilestradiol em aproximadamente 20% mas não alterou a farmacocinética de levonorgestrel. Não é esperado qualquer efeito clinicamente relevante na eficácia dos contraceptivos orais quando levonorgestrel e etinilestradiol são administrados conjuntamente com Possia.

Substratos da glicoproteína-P (P-gp) (incluindo digoxina, ciclosporina)

A administração concomitante de Possia aumentou a $C_{\text{máx}}$ da digoxina em 75% e a AUC em 28%. A média entre os níveis de digoxina aumentou em aproximadamente 30% com a co-administração de ticagrelor com alguns aumentos máximos individuais de cerca 2 vezes. Na presença de digoxina, a $C_{\text{máx}}$ e AUC de ticagrelor e do metabolito ativo não foram afetadas. Consequentemente, recomenda-se uma monitorização clínica e/ou laboratorial adequada quando são administrados medicamentos de estreito índice terapêutico P-gp dependente como a digoxina ou ciclosporina, concomitantemente com Possia (ver secção 4.4).

Outra terapêutica concomitante

Medicamentos conhecidos por induzir bradicardia

Devido a observações da maioria das pausas ventriculares assintomáticas e bradicardia, deve-se ter precaução quando se administra concomitantemente Possia com medicamentos conhecidos por induzir bradicardia (ver secção 4.4). Contudo, nenhuma evidência de reações adversas clinicamente significativas foi observada no estudo PLATO após administração concomitante com um ou mais medicamentos conhecidos por induzir bradicardia (p. ex. 96% bloqueadores beta, 33% bloqueadores dos canais de cálcio diltiazem e verapamil, e 4% digoxina).

No estudo PLATO, Possia foi frequentemente administrado com AAS, inibidores da bomba de prótons, estatinas, bloqueadores beta, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e bloqueadores dos recetores da angiotensina quando necessário para situações clínicas concomitantes a longo prazo e também heparina, heparina de baixo peso molecular e inibidores GpIIb/IIIa intravenosos de curta duração (ver secção 5.1). Não foi observada qualquer evidência clinicamente significativa de interações adversas com estes medicamentos.

A administração conjunta de Possia com heparina, enoxaparina ou desmopressina não teve efeito no tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), tempo de coagulação ativada (TCA) ou testes de fator Xa. Contudo, devido às potenciais interações farmacodinâmicas, é necessária precaução com a administração concomitante de Possia com medicamentos conhecidos por alterarem a hemostase (ver secção 4.4).

Devido a notificações de hemorragias cutâneas anormais com ISRSs (p. ex. paroxetina, sertralina e citalopram), recomenda-se precaução quando se administra ISRSs com Possia pois podem aumentar o risco de hemorragia.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar medidas contraceptivas adequadas para evitar uma gravidez durante a terapêutica com Possia.

Gravidez

Não existem ou existem dados limitados sobre a utilização de ticagrelor em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Possia não é recomendado durante a gravidez.

Amamentação

Dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais demonstraram excreção de ticagrelor e dos seus metabolitos ativos no leite (ver secção 5.3). O risco para recém-nascidos/lactentes não pode ser excluído. Deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou descontinuação/abstenção da terapêutica com Possia tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Ticagrelor não tem efeito na fertilidade masculina ou feminina em animais (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram efetuados estudos de Possia sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Possia é esperado não ter ou ter influência insignificante sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Sumário do perfil de segurança

A segurança de Possia em doentes com síndromas coronários agudos (AI, NSTEMI e STEMI) foi avaliada no extenso estudo principal de fase 3 PLATO (Estudo PLATO [PLATElet Inhibition and Patient Outcomes, 18.624 doentes]), que comparou doentes tratados com Possia (dose de carga de 180 mg de Possia e uma dose de manutenção de 90 mg duas vezes ao dia) com doentes tratados com clopidogrel (dose de carga 300-600 mg seguida por 75 mg uma vez ao dia como dose de manutenção) ambos administrados em associação com ácido acetilsalicílico (AAS) e outras terapêuticas padrão.

As reações adversas mais frequentemente notificadas nos doentes tratados com ticagrelor foram dispneia, hematoma e epistaxis e estas reações ocorreram em taxas superiores que no grupo de tratamento com clopidogrel.

Resumo tabelado das reações adversas

As reações adversas seguintes foram identificadas após estudos com Possia (Tabela 1).

As reações adversas estão listadas por frequência e Classes de Sistema de Órgãos. As categorias de frequência estão definidas de acordo com as seguintes convenções: Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muito raros ($< 1/10.000$), Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1 – Reações adversas por frequência e Classes de Sistemas de Órgãos (CSO)		
Frequentes	Pouco Frequentes	Raros
Classes de Sistemas de Órgãos		
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>		
		Hiperuricemia ^a
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>		
		Confusão
<i>Doenças do sistema nervoso</i>		
	Hemorragia intracraniana ^b , Tonturas, Cefaleias	Parestesias
<i>Afeções oculares</i>		
	Hemorragia ocular (intra-ocular, conjuntival, retiniana)	
<i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>		
		Hemorragia do ouvido, Vertigens
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>		
Dispneia ^c , Epistaxe	Hemoptise	
<i>Doenças gastrointestinais</i>		
Hemorragia gastrointestinal ^d	Hematemese, Úlcera hemorrágica gastrointestinal ^e , Hemorragia Hemorróidaria, Gastrite, Hemorragia oral (incluindo sangramento gingival), Vômitos, Diarreia, Dor abdominal, Náuseas, Dispepsia	Hemorragia retroperitoneal, Obstipação
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas</i>		

Tabela 1 – Reações adversas por frequência e Classes de Sistemas de Órgãos (CSO)		
Frequentes	Pouco Frequentes	Raros
Hemorragia subcutânea ou dérmica ^f , Contusão ^g	Erupção cutânea, Prurido	
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>		
		Hemartrose [#]
<i>Doenças renais e urinárias</i>		
	Hemorragia do trato urinário ^h	
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>		
	Hemorragia vaginal (incluindo metrorragia)	
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>		
		Creatinina sérica aumentada
<i>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</i>		
Hemorragia no local do procedimento ⁱ	Hemorragia pós procedimento, Hemorragia	Hemorragia na ferida, Hemorragia traumática
<i>Doenças do sistema imunitário</i>		
	Hipersensibilidade incluindo angioedema	

Termos múltiplos com reações adversas foram agrupados conjuntamente na tabela, a qual inclui termos médicos, conforme descrito abaixo:

^a Hiperuricemia, Ácido úrico aumentado

^b Hemorragia cerebral, Hemorragia intracraniana, Enfarte hemorrágico

^c Dispneia, Dispneia de esforço, Dispneia em repouso, Dispneia noturna

^d Hemorragia gastrointestinal, Hemorragia retal, Hemorragia intestinal, Melena, Sangue oculto

^e Hemorragia da úlcera gastrointestinal, Hemorragia da úlcera gástrica, Hemorragia da úlcera duodenal, Hemorragia da Úlcera péptica

^f Hematoma subcutâneo, Hemorragia da pele, Hemorragia subcutânea, Petéquia

^g Contusão, Hematoma, Equimose, Tendência aumentada para contusões, Hematoma traumático

^h Hematúria, Presença de sangue na urina, Hemorragia do trato urinário

ⁱ Hemorragia no vaso da punção, Hematoma no local de punção, Hemorragia no local de injeção, Hemorragia no local da punção, Hemorragia no local do cateter

[#] Não existem notificações de reações adversas a medicamentos (RAM) de hemartrose notificadas no grupo de ticagrelor (n=9235) no estudo PLATO, a frequência foi calculada utilizando-se o limite superior do intervalo de confiança de 95% para o ponto estimado (baseado em 3/X, onde X representa o tamanho total da amostra p. ex. 9235). Este é calculado como 3/9235 que corresponde à categoria de frequência de “raros”

Descrição das reações adversas seleccionadas

Hemorragia

Os resultados globais das taxas hemorrágicas no estudo PLATO são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 – Estimativa Kaplan Meier de taxas de hemorragia por tratamento

	Possia (%/ano) N=9235	Clopidogrel (%/ano) N=9186	<i>P</i>
PLATO Total Graves	11,6	11,2	0,4336
PLATO Fatal Graves/Risco de vida	5,8	5,8	0,6988
PLATO Graves Não-CABG	4,5	3,8	0,0264
PLATO Graves Sem intervenção	3,1	2,3	0,0058
PLATO Total Graves + Ligeiros	16,1	14,6	0,0084
PLATO Graves + Ligeiros Sem intervenção	5,9	4,3	<0,0001
Definição TIMI Graves	7,9	7,7	0,5669
Definição TIMI Graves + Ligeiros	11,4	10,9	0,3272

Definições de categorias de hemorragia:

Hemorragia Fatal Grave/Risco de vida: Clinicamente manifestada com diminuição na hemoglobina > 50 g/l ou transfusão de ≥ 4 unidades de glóbulos vermelhos; ou fatal; ou intracraniana, ou intrapericárdica com tamponamento cardíaco; ou choque hipovolémico ou hipotensão grave necessitando de vasopressores ou cirurgia.

Outras Graves: Clinicamente manifestada com diminuição na hemoglobina em 30-50 g/l ou transfusão de 2-3 unidades de glóbulos vermelhos; ou incapacidade significativa.

Hemorragia Ligeira: Requer intervenção médica para parar ou tratar a hemorragia.

Hemorragia TIMI Grave: Clinicamente manifestada com diminuição na hemoglobina > 50 g/l ou hemorragia intracraniana.

Hemorragia TIMI Ligeira: Clinicamente manifestada com diminuição na hemoglobina em 30-50 g/l.

Possia e clopidogrel não diferiram nas taxas de hemorragias PLATO Fatal Grave/ Risco de vida, hemorragias PLATO total Graves, hemorragias TIMI Graves, ou hemorragias TIMI Ligeiras (Tabela 2). Contudo, ocorreram mais hemorragias PLATO combinadas Grave + Ligeira com ticagrelor comparativamente a clopidogrel. Poucos doentes no PLATO tiveram hemorragias fatais: 20 (0,2%) para ticagrelor e 23 (0,3%) para clopidogrel (ver secção 4.4).

A idade, sexo, peso, raça, região geográfica, doenças atuais, terapêutica concomitante, e história clínica, incluindo AVC prévio ou ataque isquémico transitório, não foram preditivas tanto globalmente como de hemorragia PLATO Grave sem intervenção. Assim, nenhum grupo de risco em particular foi identificado para qualquer sub-tipo de hemorragia.

Hemorragia relacionada com CABG: No PLATO, 42 % dos 1584 doentes (12% coorte) que fizeram cirurgia de *bypass* aortocoronário (CABG) tiveram hemorragia PLATO Fatal Grave/Risco de vida sem diferença entre os grupos de tratamento. Ocorre hemorragia CABG fatal em 6 doentes em cada grupo de tratamento (ver secção 4.4).

Hemorragia não relacionada com CABG e hemorragia não relacionada com intervenção: Possia e clopidogrel não diferiram nas hemorragias não relacionadas-CABG PLATO Fatal Grave / Risco de vida, mas as hemorragias Total Graves definidas segundo PLATO, PLATO e TIMI Grave, e TIMI Grave + Ligeiras foram mais comuns com ticagrelor. De forma semelhante, quando são removidas todas as hemorragias com intervenção, ocorreram mais hemorragias com Possia do que com clopidogrel (Tabela 2). A descontinuação do tratamento devido a hemorragia sem intervenção foi mais comum com ticagrelor (2,9%) do que com clopidogrel (1,2%; $p < 0,001$).

Hemorragia intracraniana: Existiram mais hemorragias intracranianas sem intervenção com ticagrelor ($n=27$ hemorragias em 26 doentes, 0,3%) do que com clopidogrel ($n=14$ hemorragias, 0,2%), das quais 11 hemorragias com ticagrelor e 1 com clopidogrel foram fatais. Não existiram diferenças na generalidade das hemorragias fatais.

Dispneia

Dispneia, uma sensação de falta de ar, é notificada por doentes tratados com Possia. Acontecimentos adversos de dispneia (AAs) (dispneia, dispneia em repouso, dispneia de esforço, dispneia paroxística noturna, e dispneia noturna), quando combinadas, foram notificadas por 13,8% dos doentes tratados com ticagrelor e por 7,8% dos doentes tratados com clopidogrel. Em 2,2% dos doentes a tomar ticagrelor e em 0,6% a tomar clopidogrel os investigadores consideraram existir uma relação de causalidade entre o tratamento no estudo PLATO, e a dispneia como relacionada com o tratamento, sendo que algumas foram graves (0,14% ticagrelor; 0,02% clopidogrel), (ver secção 4.4). Os sintomas de dispneia mais notificados foram de intensidade ligeira a moderada, e a maioria foi notificada como episódio único após o tratamento ser iniciado.

Comparativamente com clopidogrel, doentes com asma/DPOC tratados com ticagrelor podem ter um risco aumentado de experienciar dispneia não grave (3,29% ticagrelor *versus* 0,53% clopidogrel) e dispneia grave (0,38% ticagrelor *versus* 0,00% clopidogrel). Em termos absolutos, este risco foi superior do que na população geral do PLATO. Ticagrelor deve ser utilizado com precaução em doentes com história de asma e/ou DPOC (ver secção 4.4).

Aproximadamente 30% dos episódios ficaram resolvidos em 7 dias. PLATO incluiu doentes com insuficiência cardíaca congestiva de base, doença pulmonar obstrutiva crónica, ou asma; estes doentes, e os idosos, eram mais prováveis de notificar dispneia. Com Possia, 0,9% dos doentes descontinuaram a medicação do estudo devido a dispneia, comparativamente a 0,1% a tomar clopidogrel. A incidência

mais elevada de dispneia com Possia não está associada ao desenvolvimento ou agravamento de doença cardíaca ou pulmonar (ver secção 4.4). Possia não afeta os testes da função pulmonar.

Exames complementares de diagnóstico

Aumentos da creatinina: No PLATO, a concentração de creatinina sérica aumentou significativamente > 30% em 25,5% dos doentes tratados com ticagrelor comparativamente a 21,3% dos doentes tratados com clopidogrel e > 50% em 8,3% dos doentes tratados com ticagrelor comparativamente a 6,7% dos doentes tratados com clopidogrel. Os aumentos da creatinina > 50% foram mais pronunciados em doentes com > 75 anos (ticagrelor 13,6% *versus* clopidogrel 8,8%), em doentes com compromisso renal grave de base (ticagrelor 17,8% *versus* clopidogrel 12,5%) e em doentes a receberem tratamento concomitante com ARAs (ticagrelor 11,2% *versus* clopidogrel 7,1%). Nestes sub-grupos os acontecimentos adversos graves renais relacionados e acontecimentos adversos que originaram a descontinuação da medicação de estudo foram similares entre grupos de tratamentos. O total de AAs renais notificados foram 4,9% para ticagrelor *versus* 3,8% para clopidogrel, contudo, foram notificados por doentes uma percentagem similar de acontecimentos considerados pelos investigadores como tendo relação de causalidade com o tratamento; 54 (0,6%) para ticagrelor e 43 (0,5%) para clopidogrel.

Aumentos de ácido úrico: No PLATO, a concentração de ácido úrico sérico aumentou para valores maiores que o limite superior normal em 22% dos doentes tratados com ticagrelor comparativamente a 13% dos doentes tratados com clopidogrel. A média da concentração de ácido úrico sérico aumentou aproximadamente 15% com ticagrelor comparativamente a cerca de 7,5% com clopidogrel e após a suspensão do tratamento, diminuiu aproximadamente 7% com ticagrelor, mas sem que tenha sido observado qualquer decréscimo com clopidogrel. Os AAs de hiperuricemia notificados foram 0,5% para ticagrelor *versus* 0,2% para clopidogrel. Destes AAs 0,05% para ticagrelor *versus* 0,02% para clopidogrel foram considerados pelos investigadores como tendo relação de causalidade. Para artrite gotosa, os AAs notificados foram 0,2% para ticagrelor *versus* 0,1% para clopidogrel; nenhum destes acontecimentos adversos foi avaliado com relação de causalidade pelos investigadores.

4.9 Sobredosagem

Ticagrelor é bem tolerado em doses únicas de até 900 mg. Num estudo único de dose ascendente a toxicidade gastrointestinal foi limitante da dose. Outras reações adversas clinicamente significativas que podem ocorrer com sobredosagem incluem dispneia e pausas ventriculares (ver secção 4.8).

Em caso de sobredosagem, observar estas potenciais reações adversas e considerar a monitorização por ECG.

Não foi encontrado nenhum antídoto para reverter os efeitos de Possia, e não é esperado que Possia seja dialisável (ver secção 4.4). O tratamento da sobredosagem deve seguir as práticas clínicas padrão. O efeito esperado de uma dose excessiva de Possia é o prolongamento da duração de risco de hemorragia associada à inibição plaquetária. Se ocorrer hemorragia devem ser tomadas as medidas de suporte adequadas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Inibidores da agregação plaquetária excluindo heparina, código ATC: B01AC24

Mecanismo de ação

Possia contém ticagrelor um membro da classe química ciclopentiltriazolopirimidinas (CPTP), que é um antagonista do recetor seletivo da adenosina difosfato (ADP) que atua no recetor ADP P2Y₁₂ que pode prevenir a ativação e agregação plaquetária mediada por ADP. Ticagrelor é ativo oralmente, e interage reversivelmente com o recetor plaquetário ADP P2Y₁₂. Ticagrelor não interage com o local de

ligação ADP por si mesmo, mas interage com o recetor plaquetário ADP P2Y₁₂ para prevenir a transdução do sinal.

Efeitos farmacodinâmicos

Início de Ação

Em doentes com doença coronária arterial estável a fazerem AAS, ticagrelor demonstrou um rápido início de efeitos farmacodinâmicos como demonstrado pela média da Inibição da Agregação Plaquetária (IAP) para ticagrelor às 0,5 horas após dose de carga de 180 mg em cerca de 41%, com um efeito IAP máximo de 89% por 2-4 horas após a dose, e manutenção entre 2-8 horas. 90% dos doentes apresentaram um IAP final > 70% por 2 horas após dose.

Fim de Ação

Se está planeado um procedimento CABG, o risco de hemorragia de ticagrelor é aumentado comparativamente a clopidogrel quando descontinuado a menos de 96 horas antes do procedimento.

Dados de mudança

Mudar de clopidogrel para ticagrelor resulta num aumento da IAP absoluta de 26,4% e mudar de ticagrelor para clopidogrel resulta num decréscimo da IAP absoluta de 24,5%. Os doentes podem passar de clopidogrel para ticagrelor sem nenhuma interrupção do efeito antiplaquetário (ver secção 4.2).

Eficácia e segurança clínicas

O estudo PLATO incluiu 18.624 doentes que se apresentaram nas primeiras 24 horas desde o início dos sintomas de angina instável (AI), enfarte do miocárdio sem elevação ST [NSTEMI] ou enfarte do miocárdio com elevação ST [STEMI], e foram inicialmente tratados clinicamente, ou com intervenção coronária percutânea (PCI), ou com *bypass* aortocoronário com enxerto (CABG) (ver secção 4.1).

Com um histórico de AAS diário, ticagrelor 90 mg duas vezes ao dia mostrou superioridade face a 75 mg de clopidogrel na prevenção do objetivo primário composto por morte cardiovascular [CV], enfarte do miocárdio [EM], ou AVC, com devendo-se a diferença à morte CV e EM. Os doentes tomaram uma dose de carga de 300 mg de clopidogrel (600 mg possivelmente se tiveram PCI) ou 180 mg de ticagrelor.

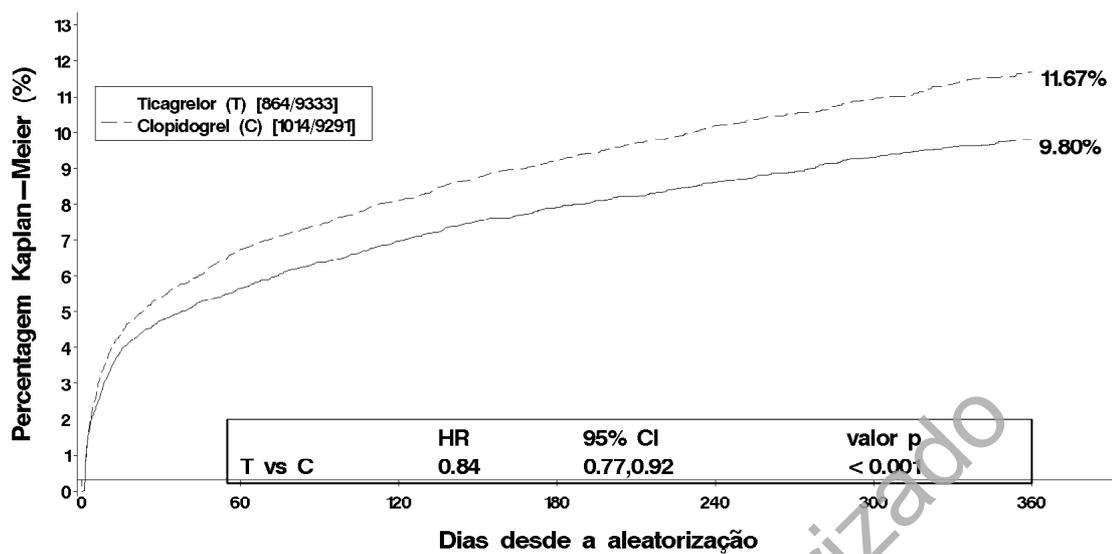
O resultado apareceu cedo (redução do risco absoluto [RRA] 0,6% e Redução do Risco Relativo [RRR] de 12% em 30 dias), com um efeito de tratamento constante ao longo de todo o período de 12 meses, produzindo um RRA de 1,9% por ano com RRR de 16%. Isto sugere ser apropriado tratar doentes com ticagrelor até 12 meses (ver secção 4.2). Tratar 54 doentes SCA com ticagrelor em vez de clopidogrel irá prevenir 1 evento aterotrombótico; tratar 91 irá prevenir 1 morte CV (ver Figura 1 e Tabela 3).

O efeito do tratamento de ticagrelor em relação a clopidogrel parece ser consistente entre vários sub-grupos, incluindo peso; sexo; história clínica de diabetes mellitus, ataque isquémico transitório ou AVC não hemorrágico, ou revascularização; terapêuticas concomitantes incluindo heparinas, inibidores GpIIb/IIIa e inibidores da bomba de protões (ver secção 4.5); indexação final do diagnóstico do evento (STEMI, NSTEMI, ou AI); e, tipo de tratamento na aleatorização (invasiva ou médica).

Uma interação no tratamento significativamente fraca foi observada na região onde a taxa de risco (HR) para o objetivo primário favorece ticagrelor no resto do mundo mas favorece clopidogrel na América do Norte, o que representa aproximadamente 10% da população global estudada (interação valor-p=0,045).

Análises exploratórias sugerem a possível associação com dose de AAS de tal forma que a eficácia reduzida foi observada com ticagrelor com doses aumentadas de AAS. As doses diárias crónicas de AAS para acompanhar Possia devem ser 75-150 mg (ver secção 4.2 e 4.4).

A Figura 1 mostra a estimativa do risco para a primeira ocorrência de qualquer evento no objetivo composto de eficácia.



N em risco						
T	9333	8628	8460	8219	6743	4147
C	9291	8521	8362	8124	6650	4074

Figura 1 – Tempo para a primeira ocorrência de morte CV, EM e AVC (PLATO)

Possia reduziu a ocorrência do objetivo primário composto de eficácia comparativamente a clopidogrel em ambas as populações AI/NSTEMI e STEMI (Tabela 3).

Tabela 3 – Resultado de Acontecimentos no PLATO

	Possia (% doentes com evento) N=9333	Clopidogrel (% doentes com evento) N=9291	RRA^a (%/ano)	RRR^a (%) (IC 95%)	P
Morte CV, EM (excluindo EM silencioso) ou AVC	9,3	10,9	1,9	16 (8; 23)	0,0003
Intenção invasiva	8,5	10,0	1,7	16 (6; 25)	0,0025
Intenção médica	11,3	13,2	2,3	15 (0,3; 27)	0,0444 ^d
Morte CV	3,8	4,8	1,1	21 (9; 31)	0,0013
EM (excluindo EM silencioso) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5; 25)	0,0045
AVC	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52; 9)	0,2249
Todas as causas de mortalidade, EM (excluindo EM silencioso) ou AVC	9,7	11,5	2,1	16 (8; 23)	0,0001
Morte CV, EM total, AVC, IRG, IR, AIT, ou outras EAT ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5; 19)	0,0006
Todas as causas de mortalidade	4,3	5,4	1,4	22 (11; 31)	0,0003 ^d
Trombose com <i>stent</i> definitivo	1,2	1,7	0,6	32 (8; 49)	0,0123 ^d

^aRRA= redução do risco absoluto; RRR = redução do risco relativo = (Taxa de Risco) x 100%. Um RRR negativo indica um aumento do risco relativo.

^bexcluindo enfarte do miocárdio silencioso.

^cIRG = isquemia recorrente grave; IR = isquemia recorrente; AIT = ataque isquémico transitório; EAT = evento arterial trombótico. Total EM inclui EM silencioso, com data do evento estipulado quando descoberto.

^d valor nominal significante; todos os outros são formalmente estatisticamente significativos por teste hierárquico pré-definido.

Sub-estudo Holter

Para se estudar a ocorrência de pausas ventriculares e outros episódios arrítmicos durante o PLATO, os investigadores efetuaram uma monitorização Holter num subgrupo de cerca 3000 doentes, dos quais aproximadamente 2000 tiveram registos na fase aguda do SCA e após um mês. A variável primária de interesse foi a ocorrência de pausas ventriculares ≥ 3 segundos. Mais doentes tiveram pausas ventriculares com ticagrelor (6,0%) do que com clopidogrel (3,5%) na fase aguda; e 2,2% e 1,6% respetivamente após 1 mês (ver secção 4.4). O aumento nas pausas ventriculares na fase aguda do SCA foi mais pronunciado em doentes ticagrelor com história de ICC (9,2% *versus* 5,4% em doentes sem história de ICC; para doentes clopidogrel, 4,0% história de ICC naqueles com *versus* 3,6% naqueles sem história de ICC). Este desequilíbrio não ocorreu em um mês: 2,0% *versus* 2,1% para doentes ticagrelor com e sem história de ICC respetivamente; e 3,8% *versus* 1,4% com clopidogrel. Não houve consequências clínicas adversas associadas a este desequilíbrio (incluindo implantações de *pacemakers*) nesta população de doentes.

Subestudo genético PLATO

A genotipagem CYP2C19 e ABCB1 de 10.285 doentes no PLATO forneceram associações de grupos de genotipos com os resultados de PLATO. A superioridade de ticagrelor em relação ao clopidogrel na redução de acontecimentos CV graves não foi significativamente afetada por doentes CYP2C19 ou genotipo ABCB1. À semelhança da globalidade do estudo PLATO, hemorragias PLATO Total Graves não diferiram entre ticagrelor e clopidogrel, relativamente à CYP2C19 ou genotipo ABCB1. Hemorragia PLATO Grave Não-CABG ficou aumentada com ticagrelor comparativamente a clopidogrel em doentes com a perda de um ou mais alelos funcionais da CYP2C19, mas semelhante ao clopidogrel em doentes com nenhuma perda de alelos funcionais.

Eficácia combinada e segurança composta

Uma eficácia combinada e segurança composta (morte CV, EM, AVC, ou hemorragia ‘Total Grave’ definidas segundo PLATO) indicam que o benefício na eficácia de Possia comparativamente a clopidogrel não é afetada pelos acontecimentos hemorrágicos graves (RRA 1,4%, RRR 8%, HR 0,92; $p=0,0257$) durante 12 meses após SCA.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Possia em todos os sub-grupos da população pediátrica na indicação concedida (ver secção 4.2 e 5.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Ticagrelor demonstra farmacocinética linear e exposição a ticagrelor e ao metabolito ativo (AR-C124910XX) são aproximadamente proporcionais à dose até 1260 mg.

Absorção

A absorção de ticagrelor é rápida com um $t_{\text{máx}}$ mediano de aproximadamente 1,5 horas. A formação do principal metabolito de ticagrelor circulante AR-C124910XX (também ativo) é rápida com um $t_{\text{máx}}$ mediano de aproximadamente 2,5 horas. Após administração oral de ticagrelor 90 mg em condições de jejum, a $C_{\text{máx}}$ é 529 ng/ml e a AUC é de 3451 ng*h/ml. As taxas do metabolito de origem são 0,28 para $C_{\text{máx}}$ e 0,42 para AUC.

A biodisponibilidade absoluta média de ticagrelor foi estimada em 36%. A ingestão de uma refeição de elevado valor calórico resulta num aumento de 21% na AUC de ticagrelor e numa diminuição de 22% na $C_{\text{máx}}$ do metabolito ativo mas não teve efeito na $C_{\text{máx}}$ de ticagrelor ou na AUC do metabolito ativo. Estas pequenas alterações são consideradas de significado clínico mínimo, e como tal, ticagrelor pode ser administrado com ou sem alimentos. Ticagrelor, assim como o metabolito ativo, são substratos da P-gp.

Distribuição

O estado estacionário do volume de distribuição de ticagrelor é de 87,5 l. Ticagrelor e o metabolito ativo ligam-se extensamente às proteínas plasmáticas humanas (> 99,0%).

Biotransformação

CYP3A4 é a principal enzima responsável pelo metabolismo de ticagrelor e pela formação do metabolito ativo e pelas respetivas interações com outras gamas de substratos CYP3A desde a ativação até à inibição.

O metabolismo principal de ticagrelor é AR-C124910XX, o qual também é ativo como avaliado *in vitro* por ligação ao recetor plaquetário ADP P2Y₁₂. A exposição sistémica ao metabolito ativo é de aproximadamente 30-40% do que o obtido para ticagrelor.

Eliminação

A via principal de eliminação de ticagrelor é o metabolismo hepático. Quando ticagrelor marcado radioativamente é administrado, a recuperação média da radioatividade é de aproximadamente 84% (57,8% nas fezes, 26,5% na urina). A recuperação de ticagrelor e do metabolito ativo na urina foi inferior a 1% da dose. A principal via de eliminação do metabolito ativo é mais provável a via de secreção biliar. O $t_{1/2}$ médio foi de aproximadamente 7 horas para ticagrelor e 8,5 horas para o metabolito ativo.

Populações especiais

Idosos

Exposições elevadas a ticagrelor (aproximadamente 25% para a $C_{\text{máx}}$ e a AUC) e ao metabolito ativo foram observadas em doentes idosos (≥ 75 anos) com SCA comparativamente a doentes jovens pela

análise farmacocinética da população. Estas diferenças não são consideradas clinicamente significativas (ver secção 4.2).

Pediatria

Possia não foi avaliado na população pediátrica (ver secções 4.2 e 5.1).

Sexo

Exposições elevadas a ticagrelor e ao metabolito ativo foram observadas em mulheres comparativamente a homens. As diferenças não são consideradas clinicamente significativas.

Compromisso da função renal

A exposição a ticagrelor e ao seu metabolito ativo foi de aproximadamente 20% inferior em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) comparativamente a indivíduos com função renal normal (ver secção 4.2).

Compromisso da função hepática

A $C_{m\acute{a}x}$ e a AUC de ticagrelor foram 12% e 23% superiores em doentes com compromisso hepático ligeiro comparativamente a indivíduos saudáveis correspondentes, respetivamente (ver secção 4.2). Ticagrelor não foi estudado em doentes com compromisso hepático moderado a grave e a sua utilização nestes doentes é contraindicada (ver secções 4.3 e 4.4).

Etnicidade

Doentes de descendência Asiática têm uma biodisponibilidade média de 39% superior comparativamente a doentes Caucasianos. Doentes auto-identificados como Negros têm uma biodisponibilidade de 18% inferior de ticagrelor comparativamente a doentes Caucasianos. Em estudo de farmacologia clínica, a exposição ($C_{m\acute{a}x}$ e AUC) a ticagrelor em indivíduos Japoneses foi de aproximadamente 40% (20% após ajuste por peso corporal) superior comparativamente aos Caucasianos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Dados pré-clínicos para ticagrelor e do seu metabolito principal não demonstraram risco inaceitável para efeitos adversos em seres humanos com base nos estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única e repetida e de potencial genotóxico.

Irritação gastrointestinal foi observada em várias espécies animais com níveis de exposição clinicamente relevantes (ver secção 4.8).

Em ratos fêmeas, ticagrelor em doses elevadas mostrou uma incidência aumentada de tumores uterinos (adenocarcinomas) e uma incidência aumentada de adenomas hepáticos. O mecanismo para tumores uterinos é provavelmente o desequilíbrio hormonal o qual pode levar a tumores em ratos. O mecanismo para os adenomas hepáticos é provavelmente devido a uma indução enzimática no fígado. Assim, os resultados carcinogénicos não são considerados relevantes para seres humanos.

Nos ratos foi observado o desenvolvimento de anomalias menores na dose tóxica materna (margem de segurança de 5,1). Nos coelhos foi observado um ligeiro atraso na maturidade hepática e desenvolvimento do esqueleto em fetos desde o desenvolvimento com doses elevadas sem mostrarem toxicidade materna (margem de segurança de 4,5).

Estudos em ratos e coelhos mostraram toxicidade reprodutiva, com ligeira redução do ganho de peso materno e redução da viabilidade neonatal e peso ao nascimento, com atraso no crescimento. Ticagrelor provocou ciclos irregulares (maioritariamente ciclos estendidos) em ratos fêmeas, mas não afetou globalmente a fertilidade em ratos machos e fêmeas. Estudos de farmacocinética efetuados com ticagrelor marcado radioativamente mostraram que o composto de origem e os seus metabolitos ativos são excretados no leite dos ratos (ver secção 4.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo

Manitol (E421)
Hidrogenofosfato de cálcio anidro
Estearato de magnésio (E470b)
Carboximetilamido sódico
Hidroxipropilcelulose (E463)

Revestimento

Talco
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Macrogol 400
Hipromelose (E464)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

- Blister transparente de PVC-PVDC/Al (com símbolos sol/lua) de 10 comprimidos; embalagens de 60 comprimidos (6 blisters) e 180 comprimidos (18 blisters).
- Blister calendário transparente de PVC-PVDC/Al (com símbolos sol/lua) de 14 comprimidos; embalagens de 14 comprimidos (1 blister), 56 comprimidos (4 blisters) e 168 comprimidos (12 blisters).
- Blister perfurado de dose unitária transparente de PVC-PVDC/Al de 10 comprimidos; embalagens de 100x1 comprimidos (10 blisters).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Suécia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/656/001-006

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 3 de dezembro 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento, no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos : <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento já não autorizado

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Suécia

ou

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sistema de farmacovigilância

O Titular da AIM tem de assegurar que o sistema de farmacovigilância apresentado no Módulo 1.8.1. da Autorização de Introdução no Mercado está implementado e em funcionamento antes e enquanto o medicamento estiver no mercado.

Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades de farmacovigilância detalhadas no Plano de Farmacovigilância, de acordo com o PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR adotadas acordadas pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP).

De acordo com a Norma Orientadora do CHMP sobre Sistemas de Gestão do Risco para medicamentos de uso humano, a atualização do PGR deve ser apresentada ao mesmo tempo que o próximo Relatório Periódico de Segurança (RPS).

Além disso, deve ser apresentado um PGR atualizado:

- Quando for recebida nova informação que possa ter impacto nas atuais Especificações de Segurança, no Plano de Farmacovigilância ou nas atividades de minimização do risco
- No período de 60 dias após ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.

• CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM DE 90 mg COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Possia 90 mg comprimidos revestidos por película
ticagrelor

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 90 mg de ticagrelor.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
100x1 comprimidos revestidos por película
168 comprimidos revestidos por película
180 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/656/001 60 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/656/002 180 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/656/003 14 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/656/004 56 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/656/005 168 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/656/006 100x1 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

possia 90 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER PERFURADO DE DOSE UNITÁRIA (100X1 COMPRIMIDOS)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Possia 90 mg comprimidos
ticagrelor

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER (10 COMPRIMIDOS)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Possia 90 mg comprimidos
ticagrelor

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Símbolo Sol/Lua

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER CALENDÁRIO (14 COMPRIMIDOS)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Possia 90 mg comprimidos
ticagrelor

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Seg Ter Qua Qui Sex Sáb Dom
Símbolo Sol/Lua

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Possia 90 mg comprimidos revestidos por película ticagrelor

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

O que contém este folheto:

1. O que é Possia e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Possia
3. Como tomar Possia
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Possia
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Possia e para que é utilizado

O que é Possia

Possia contém a substância ativa chamada ticagrelor. Esta pertence a um grupo de medicamentos chamados medicamentos antiplaquetários.

Como Possia funciona

Possia afeta células chamadas “plaquetas” (também chamadas trombócitos). Estas células muito pequenas ajudam a parar o sangramento juntando-se para taparem buracos muito pequenos nos vasos sanguíneos, que estejam cortados ou danificados.

Contudo, as plaquetas também podem formar coágulos dentro dos vasos sanguíneos doentes no coração e no cérebro. Isto pode ser muito perigoso porque:

- o coágulo pode impedir completamente o fornecimento de sangue – isto pode provocar um ataque cardíaco (enfarte do miocárdio) ou acidente vascular cerebral, ou
- o coágulo pode bloquear parcialmente os vasos sanguíneos do coração – isto diminui o fluxo sanguíneo para o coração e pode provocar dor no peito a qual vai e vem (chamada “angina instável”).

Possia ajuda a travar a aglomeração das plaquetas. Isto reduz a hipótese da formação de um coágulo de sangue que pode diminuir o fluxo sanguíneo.

Para que é utilizado Possia

Possia deve ser utilizado apenas em adultos. Foi-lhe dado Possia porque teve:

- um ataque cardíaco, ou
- angina instável (angina ou dor no peito que não está bem controlada).

Possia reduz as hipóteses de sofrer outro ataque cardíaco ou um acidente vascular cerebral ou de morrer de uma doença relacionada com o seu coração ou vasos sanguíneos.

2. O que precisa de saber antes de tomar Possia

Não tome Possia se:

- É alérgico (hipersensibilidade) a ticagrelor ou quaisquer outros componentes de Possia (listados na secção 6).
- Está a ter uma hemorragia ativa ou teve recentemente uma hemorragia no interior do seu corpo, tal como hemorragia no seu estômago ou intestino devido a uma úlcera.
- Tem doença moderada a grave do fígado.
- Está a tomar qualquer um dos medicamentos seguintes: cetoconazol (utilizado para tratar infeções fúngicas), claritromicina (utilizada para tratar infeções bacterianas), nefazodona (um antidepressivo), ritonavir e atazanavir (utilizados para tratar infeção por VIH e SIDA).
- Teve um acidente vascular cerebral provocado por hemorragia no cérebro.

Não tome Possia se alguma das situações acima descritas se aplica a si. Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Possia.

Advertências e precauções

Verifique com o seu médico, farmacêutico ou dentista antes de tomar Possia se:

- Tem um risco aumentado de hemorragia devido a:
 - um ferimento grave recente
 - cirurgia recente (incluindo tratamento dentário)
 - tem uma doença que afete a coagulação do sangue
 - hemorragia recente no seu estômago ou intestino (tal como úlcera do estômago ou “pólipos” no cólon)
 - hemorragia recente no seu estômago ou intestino (tal como úlcera do estômago ou “pólipos” no cólon)
- Tem planeada uma cirurgia (incluindo tratamento dentário) em qualquer momento enquanto toma Possia. Isto é devido ao risco aumentado de hemorragia. O seu médico pode querer que pare de tomar Possia 7 dias antes da cirurgia.
- O ritmo cardíaco for anormalmente baixo (habitualmente menos de 60 batimentos por minuto) e se ainda não colocou um dispositivo que regula os batimentos cardíacos do seu coração (*pacemaker*).
- Tem asma ou outro problema dos pulmões ou dificuldades na respiração.
- Tem um teste de sangue que mostra uma quantidade mais que a normal de ácido úrico.

Se alguma das situações acima descritas se aplica a si (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico, farmacêutico ou dentista antes de tomar Possia.

Crianças

Possia não é recomendado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Possia

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou vier a tomar outros medicamentos. Estes incluem medicamentos obtidos sem receita médica, suplementos dietéticos e medicamentos à base de plantas. Isto porque Possia pode afetar o modo de ação de alguns medicamentos e alguns medicamentos podem ter um efeito no Possia.

Informe o seu médico ou farmacêutico se está a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- mais que 40 mg por dia de sinvastatina ou lovastatina (medicamentos utilizados para tratar o colesterol elevado)
- rifampicina (um antibiótico), fenitoína, carbamazepina e fenobarbital (utilizados no controlo de convulsões), dexametasona (utilizada para tratar doenças inflamatórias e auto imunes), digoxina (utilizada para tratar insuficiência cardíaca), ciclosporina (utilizada para diminuir as defesas do seu corpo), quinidina e diltiazem (utilizados para tratar ritmos cardíacos anormais), bloqueadores beta e verapamil (utilizados para tratar a tensão arterial elevada).

Informe o seu médico ou farmacêutico, especialmente se está a tomar algum dos seguintes medicamentos que aumentam o seu risco de hemorragia:

- ‘anticoagulantes orais’ frequentemente referidos como ‘diluentes de sangue’ os quais incluem a varfarina.
- medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) frequentemente tomados para alívio da dor tais como ibuprofeno e naproxeno.
- inibidores seletivos da recaptação da serotonina (abreviados como ISRS) tomados como antidepressivos tais como paroxetina, sertralina e citalopram.
- outros medicamentos tais como cetoconazol (utilizado para tratar infecções fúngicas), claritromicina (utilizada para tratar infecções bacterianas), nefazodona (um antidepressivo), ritonavir e atazanavir (utilizados para tratar infecção por VIH e SIDA), cisaprida (utilizada no tratamento da azia), alcalóides ergóticos (utilizados para tratar enxaquecas e dores de cabeça).

Informe também o seu médico que por estar a tomar Possia, pode ter um risco aumentado de hemorragia, se o seu médico lhe receitar fibrinolíticos, frequentemente conhecidos como ‘diluentes de coágulos’ tais como a estreptoquinase ou a alteplase.

Tomar Possia com alimentos e bebidas

Pode tomar Possia com ou sem alimentos.

Gravidez e aleitamento

Não é recomendado utilizar Possia se estiver grávida ou se pensar engravidar. As mulheres devem utilizar medidas contraceptivas apropriadas para evitar engravidar enquanto estiverem a tomar este medicamento.

Consulte o seu médico antes de tomar Possia se estiver a amamentar. O seu médico irá discutir consigo os benefícios e riscos de tomar Possia durante este período.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento, se estiver grávida ou a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é provável que Possia afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

3. Como tomar Possia

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quanto tomar

- A dose inicial é dois comprimidos ao mesmo tempo (dose de carga de 180 mg). Esta dose irá ser-lhe habitualmente administrada no hospital.
- Após a dose inicial, a dose habitual é um comprimido de 90 mg duas vezes ao dia durante 12 meses a não ser que o seu médico lhe diga algo diferente. Tome Possia aproximadamente sempre à mesma hora todos os dias (por exemplo, um comprimido de manhã e um comprimido à noite).

O seu médico dir-lhe-á também para tomar ácido acetilsalicílico. Esta é uma substância que está presente em muitos medicamentos utilizados para evitar a coagulação do sangue. O seu médico irá dizer-lhe quanto deverá tomar (habitualmente entre 75-150 mg por dia).

Como tomar Possia

- Pode tomar o comprimido com ou sem alimentos.
- Pode verificar quando tomou o último comprimido de Possia verificando o blister. Existe um sol (para de manhã) e uma lua (para a noite). Isto irá informá-lo se tomou a dose na altura correta.

Se tomou mais Possia mais do que deveria

Se tomou mais Possia mais do que deveria, informe o seu médico ou vá ao hospital imediatamente. Leve a embalagem de medicamento consigo. Pode ter um risco aumentado de hemorragia.

Caso se tenha esquecido de tomar Possia

- Se se esquecer de tomar uma dose, tome apenas a sua próxima dose como habitual.
- Não tome uma dose a dobrar (duas doses ao mesmo tempo) para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Possia

Não pare de tomar Possia sem falar com o seu médico. Tome Possia regularmente e durante o tempo que o seu médico o receitou. Se parar de tomar Possia, pode aumentar a probabilidade de sofrer outro ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral ou de morrer de uma doença relacionada com o seu coração ou vasos sanguíneos.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os efeitos secundários seguintes podem acontecer com este medicamento:

A frequência dos efeitos secundários possíveis abaixo indicados é definida utilizando a seguinte convenção: frequentes (afetam entre 1 a 10 utilizadores em 100); pouco frequentes (afetam entre 1 a 10 utilizadores em 1.000); raros (afetam entre 1 a 10 utilizadores em 10.000).

Contacte imediatamente um médico se ocorrer alguma das seguintes situações – pode necessitar de tratamento médico urgente:

- **Sinais de acidente vascular cerebral tais como:**
 - dormência repentina ou enfraquecimento do seu braço, perna ou face, especialmente se acontecer apenas de um dos lados do corpo
 - confusão repentina, dificuldade em falar ou compreender os outros
 - dificuldade repentina em andar ou perda de equilíbrio ou coordenação
 - sensação repentina de tonturas ou dor de cabeça grave repentina sem causa conhecidaEstes são sinais de um tipo de acidente vascular cerebral provocado por hemorragia no cérebro. Isto é pouco frequente.
- **Hemorragia** – algumas hemorragias são frequentes. Contudo, hemorragia grave é pouco frequente, mas pode representar risco de vida. Hemorragias de diferentes tipos podem estar aumentadas, por exemplo:
 - hemorragia nasal (frequente)
 - sangue na sua urina (pouco frequente)
 - fezes pretas ou sangue nas suas fezes (frequente)
 - sangue no seu olho (pouco frequente)
 - tossir bastante ou com sangue (pouco frequente))
 - corrimento vaginal espesso, ou que acontece em diferentes ocasiões da hemorragia do período normal (menstrual) (pouco frequente)
 - hemorragia após cirurgia ou de cortes e feridas mais frequentemente que o normal (frequente)
 - hemorragia no seu estômago (úlceras) (pouco frequente)
 - hemorragia das gengivas (pouco frequente)
 - sangue no ouvido (raro)
 - hemorragia interna (raro)
 - hemorragia nas articulações provocando inchaço doloroso (raro)

Fale com o seu médico se detetar alguma das seguintes situações:

- **Sensação de falta de ar** – é frequente. Pode ser devido à sua doença cardíaca ou outra causa, ou pode ser um efeito secundário de Possia. Se sentir que a falta de ar se agrava ou dura mais tempo, informe o seu médico. O seu médico irá decidir se necessita de tratamento ou investigação adicional.

Outros efeitos secundários possíveis

Frequentes (afetam entre 1 a 10 utilizadores em 100)

- Nódos negros

Pouco frequentes (afetam entre 1 a 10 utilizadores em 1.000)

- Reação alérgica - uma erupção, comichão, ou inchaço da cara ou lábios/língua podem ser sinais de uma reação alérgica (ver secção 2: O que precisa de saber antes de tomar Possia)
- Dores de cabeça
- Sensação de tonturas ou como se a sala estivesse a rodar
- Dor abdominal
- Diarreia ou indigestão
- Sensação de mal-estar geral ou vómitos
- Erupção cutânea
- Comichão
- Estômago inflamado (gastrite)

Raros (afetam entre 1 a 10 utilizadores em 10.000)

- Prisão de ventre
- Uma sensação de formigueiro
- Confusão

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico, mas não pare de tomar Possia enquanto não falar com eles.

5. Como conservar Possia

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade, impresso no blister e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Possia

- A substância ativa é ticagrelor. Cada comprimido revestido por película contém 90 mg de ticagrelor.
- Os outros componentes são:
Núcleo do comprimido: manitol (E421), hidrogenofosfato de cálcio anidro, carboximetilamido sódico, hidroxipropilcelulose (E463), estearato de magnésio (E470b)

Revestimento do comprimido: hipromelose (E464), dióxido de titânio (E171), talco, macrogol 400, e óxido de ferro amarelo (E172).

Qual o aspeto de Possia e conteúdo da embalagem

Comprimido revestido por película (comprimido): Os comprimidos são redondos, biconvexos, amarelos, revestidos por película com a gravação “90” acima de um “T” numa face.

Possia está disponível em:

- blisters normalizados (com símbolos sol/lua) em embalagens de 60 e 180 comprimidos
- blisters calendário (com símbolos sol/lua) em embalagens de 14, 56 e 168 comprimidos
- blisters perfurados em embalagens de 100x1 comprimidos

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Suécia

Fabricante:

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85
Södertälje
Suécia

Fabricante:

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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 35

Magyarország

AstraZeneca kft
Tel.: + 36 1 883 6500

Česká republika

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: + 356 2277 8000

Danmark

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

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: + 49 41 03 7080

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: + 47 21 00 64 00

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: + 30 2 106871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: + 33 1 41 29 40 00

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: + 353 1609 7100

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: + 39 02 98011

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: + 371 67377 100

Lietuva

UAB AstraZeneca
Tel: +370 5 2660550

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: + 40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: + 386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: + 358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: + 44 1582 836 836

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>