

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## 1. NÁZOV LIEKU

Possia 90 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 90 mg tikagreloru.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Okrúhle, bikonvexné, žlté tablety s označením 90' nad 'T' na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Possia podávaný spolu s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) je indikovaný na prevenciu aterosklerotických príhod u dospelých pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (nestabilná angina pectoris, infarkt myokardu bez elevácie ST segmentu [NSTEMI] alebo infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu [STEMI]); vrátane farmakologicky liečených pacientov a pacientov, ktorí boli ošetrení perkutánnou koronárnou intervenciou (PCI) alebo aorto-koronárnym bypassom (CABG).

Pre ďalšie informácie si, prosím, pozrite časť 5.1.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Liečba liekom Possia sa má začať s jednou 180 mg iniciálnou dávkou (dve tablety 90 mg) a potom sa má pokračovať 90 mg dvakrát denne.

Pacienti užívajúci Possia majú užívať aj ASA denne, pokiaľ to nie je výslovne kontraindikované. Po iniciálnej dávke ASA sa má Possia užívať s udržiavacou dávkou ASA 75-150 mg (pozri časť 5.1).

Odporúča sa, aby liečba trvala až 12 mesiacov, pokiaľ vysadenie Possia nie je klinicky indikované (pozri časť 5.1). Skúsenosti s užívaním viac ako 12 mesiacov sú obmedzené.

U pacientov s akútnymi koronárnymi syndrómami (AKS) predčasné vysadenie akejkoľvek protidoštičkovej liečby, vrátane Possia, môže mať za následok zvýšené riziko kardiovaskulárneho úmrtia alebo infarktu myokardu spôsobeného základným ochorením pacienta. Preto sa má zabrániť predčasnému ukončeniu liečby.

Tiež je potrebné sa vyvarovať vynechaniu liečby. Pacient, ktorý vynechá dávku Possia, má užiť iba jednu 90 mg tabletu (svoju ďalšiu dávku) v obvyklom čase užitia ďalšej dávky.

Pacientom liečeným klopido-grelom možno bezprostredne zmeniť liečbu na Possia podľa potreby (pozri časť 5.1). Zmena liečby z prasugrelu na Possia sa nesledovala.

#### Osobitné skupiny pacientov

### *Populácia starších pacientov*

U starších pacientov sa nevyžaduje žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa úprava dávkovania nevyžaduje (pozri časť 5.2). Nie sú dostupné žiadne informácie týkajúce sa dialyzovaných pacientov, preto sa Possia u tejto skupiny pacientov neodporúča.

### *Pacienti s poruchou funkcie pečene*

U pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávkovania. Possia sa nesledoval u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene. Jeho použitie u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou pečene je preto kontraindikované (pozri časť 4.3, 4.4 a 5.2).

### *Deti a dospelí*

Bezpečnosť a účinnosť Possia u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov sa nestanovovala pri indikácii schválenej pre dospelých. Nie sú dostupné žiadne údaje (pozri časť 5.1 a 5.2).

### Spôsob podania

Na perorálne použitie. Possia sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

## **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 (pozri časť 4.8).
- Aktívne patologické krvácanie.
- Intrakraniálne krvácanie v anamnéze (pozri časť 4.8).
- Stredne ťažká až ťažká porucha funkcie pečene (pozri časť 4.2, 4.4 a 5.2).
- Súbežné podávanie tikagreloru so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. ketokonazolom, klaritromycínom, nefazodonom, ritonavírom a atazanavírom) je kontraindikované, nakoľko súbežné podávanie môže viesť k podstatnému zvýšeniu expozície tikagreloru (pozri časť 4.4 a 4.5).

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Riziko krvácania

V pivotnej štúdií fázy 3 PLATO ([PLATElet Inhibition and Patient Outcomes], 18 624 pacientov) bolo medzi hlavné vylučovacie kritéria zaradené zvýšené riziko krvácania, klinicky významná trombocytopenia alebo anémia, intrakraniálne krvácanie v anamnéze, gastrointestinálne krvácanie v priebehu ostatných 6 mesiacov alebo významnejší chirurgický zákrok v priebehu posledných 30 dní. Pacienti s akútnymi koronárnymi syndrómami liečení Possia a ASA vykazovali zvýšené riziko veľkého krvácania nesúvisiaceho s CABG a vo všeobecnosti tiež vyššie riziko krvácania vyžadujúceho si lekársku starostlivosť, t. j. veľkých a malých krvácaní podľa definície PLATO, avšak nie fatálnych alebo život ohrozujúcich krvácaní (pozri časť 4.8).

Preto sa pri používaní Possia u pacientov so známym zvýšeným rizikom krvácania má zvážiť prínos z hľadiska prevencie aterotrombotických príhod. Pri klinickom opodstatnení sa má Possia používať s opatrnosťou u nasledovných skupín pacientov:

- Pacienti náchylní na krvácanie (napr. kvôli nedávnomu zraneniu, nedávnomu chirurgickému zákroku, koagulačným ochoreniam, aktívnemu alebo nedávnomu gastrointestinálnemu krvácaniu). Používanie Possia je kontraindikované u pacientov s aktívnym patologickým krvácaním, u pacientov s intrakraniálnym krvácaním v anamnéze a u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).
- Pacienti súbežne liečení liekmi, ktoré môžu zvyšovať riziko krvácania (napr. nesteroidovými protizápalovými liekmi (NSAIDs), perorálnymi antikoagulanciami a/alebo fibrinolytikami) do 24 hodín od podania dávky Possia.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o Possia v súvislosti s prospešnosťou transfúzie krvných doštičiek na zástavu krvácania; cirkulujúci Possia môže inhibovať krvné doštičky podané transfúziou. Keďže podávaním Possia spolu s desmopresínom sa čas krvácania hodnotený metódou Template neskrátil, je nepravdepodobné, že by bol desmopresín účinný pri zvládaní klinických krvácajúcich príhod (pozri časť 4.5).

Antifibrinolytická liečba (kyselinou aminokapronovou alebo tranexámovou) a/alebo rekombinantný faktor VIIa môže hemostázu zvyšovať. Possia možno znovu začať podávať po tom, ako sa príčina krvácania identifikovala a je kontrolovaná.

#### Chirurgický zákrok

Pacientov je potrebné poučiť, aby pred akýmkoľvek plánovaným chirurgickým zákrokom a pred užívaním akéhokoľvek nového lieku informovali lekárov a zubných lekárov, že užívajú Possia.

V štúdiu PLATO bol výskyt krvácania u pacientov, ktorí podstúpili CABG (koronárnu bypassovú revaskularizáciu) u Possia vyšší ako u klopidoogrelu pri jeho vysadení v priebehu 1 dňa pred chirurgickým zákrokom, ale výskyt veľkého krvácania pri vysadení liečby 2 alebo viac dní pred chirurgickým zákrokom bol porovnateľný s klopidoogrelom (pozri časť 4.8). Ak má pacient podstúpiť plánovaný chirurgický zákrok a protidoštičkový účinok nie je požadovaný, Possia sa má 7 dní pred chirurgickým zákrokom vysadiť (pozri časť 5.1).

#### Pacienti s rizikom bradykardických príhod

Kvôli zisteniam väčšinou asymptomatických prípadov komorovej pauzy v skoršom klinickom skúšaní boli pacienti so zvýšeným rizikom bradykardických príhod (t. j. pacienti bez kardiostimulátora so syndrómom chorého sínusového uzla, AV blokádu 2. alebo 3. stupňa alebo synkopou súvisiacou s bradykardiou) vylúčení z hlavného skúšania PLATO hodnotiaco bezpečnosť a účinnosť Possia. Preto kvôli obmedzeným klinickým skúsenostiam sa má Possia u takýchto pacientov používať s opatrnosťou (pozri časť 5.1).

Okrem toho je potrebná opatrnosť pri súbežnom podávaní Possia s liekmi, o ktorých je známe, že vyvolávajú bradykardiu. V štúdiu PLATO sa však po súčasnom podaní s jedným alebo viacerými známymi liekmi, ktoré vyvolávajú bradykardiu (napr. 96% beta-blokátory, 33% blokátory kalciových kanálov diltiazem a verapamil a 4% digoxín) nepozorovali klinicky významné nežiaduce reakcie (pozri časť 4.5).

V priebehu podštúdie s Holterovým monitorovaním v štúdiu PLATO sa ventrikulárne pauzy  $\geq 3$  sekundy vyskytli u pacientov užívajúcich tikagrelor častejšie ako u pacientov užívajúcich klopidoogrel v akútnej fáze ich AKS. Nárast ventrikulárnych páуз odhalených Holterovým monitorovaním bol u pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním vyšší ako u celkového počtu pacientov v štúdiu počas akútnej fázy AKS, avšak nie po 1 mesiaci liečby tikagrelorom alebo v porovnaní s klopidoogrelom. Z tejto nerovnováhy však u tejto skupiny pacientov nevyplývali žiadne nežiaduce klinické dôsledky (vrátane synkopy alebo zavedenia kardiostimulátora (pozri časť 5.1)).

#### Dyspnoe

Dyspnoe sa zaznamenalo u 13,8% pacientov liečených Possia a u 7,8% pacientov liečených klopidoogrelom. Skúšajúci považovali dyspnoe u 2,2% pacientov za príčinu súvisiacu s liečbou Possia. Je zvyčajne miernej až stredne ťažkej intenzity a často ustúpi bez potreby vysadenia liečby. Absolútne riziko výskytu dyspnoe pri užívaní Possia môže byť vyššie u pacientov s astmou/CHOCHP (pozri časť 4.8). Tikagrelor sa musí užívať opatrne u pacientov s anamnézou astmy a /alebo CHOCHP. Mechanizmus nie je objasnený. Ak pacient hlási nové, dlhotrvajúce alebo zhoršené dyspnoe, dyspnoe sa má dôkladne vyšetriť a pri neznášanlivosti sa má s podávaním Possia prestať.

#### Zvýšenie hodnôt kreatinínu

Počas liečby Possia sa môžu zvýšiť hodnoty kreatinínu v krvi (pozri časť 4.8). Mechanizmus nebol objasnený. Funkcia obličiek sa má skontrolovať po jednom mesiaci a potom podľa bežnej lekárskej praxe s venovaním osobitnej pozornosti pacientom  $\geq 75$  rokov, pacientom so stredne ťažkou/ťažkou poruchou funkcie obličiek a tým, ktorí boli súbežne liečení s ARB.

#### Zvýšenie hodnôt kyseliny močovej:

V štúdií PLATO, pacienti užívajúci tikagrelor mali vyššie riziko hyperurikémie, než tí pacienti, ktorí užívali klopidogrel (pozri časť 4.8). Opatrnosť je potrebná, keď sa podáva tikagrelor pacientom s anamnézou hyperurikémie alebo dnovej artritídy. Ako preventívne opatrenie je potrebné zabrániť použitiu tikagreloru u pacientov s urátovou nefropatiou.

#### Iné

Na základe súvislosti zaznamenatej v PLATO medzi udržiavacou dávkou ASA a relatívnou účinnosťou tikagreloru v porovnaní s klopidogrelom sa súbežné podávanie Possia a vysokej udržiavacej dávky ASA (>300 mg) neodporúča (pozri časť 5.1).

Súbežné podávanie Possia a silných inhibítorov CYP3A4 (napr. ketokonazolu, klaritromycínu, nefazodonu, ritonaviru a atazanaviru) je kontraindikované (pozri časť 4.3 a 4.5). Súbežné podávanie môže viesť k podstatnému zvýšeniu expozície Possia (pozri časť 4.5).

Súbežnému podávaniu tikagreloru so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicín, texametazón, fenytoín, karbamazepín a fenobarbital) je potrebné zabrániť, pretože súbežné podávanie môže viesť k zníženiu expozície a účinnosti tikagreloru (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie Possia a substrátov CYP3A4 s úzkymi terapeutickými indexmi (napr. cisapridu a ergotamínových alkaloidov) sa neodporúča, pretože tikagrelor môže zvyšovať expozíciu týmito liekmi (pozri časť 4.5). Súbežné použitie Possia s dávkami simvastatínu alebo lovastatínu vyššími ako 40 mg sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Pri súbežnom podávaní digoxínu a Possia sa odporúča starostlivé klinické a laboratórne monitorovanie (pozri časť 4.5).

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o súbežnom podávaní Possia a silných inhibítorov P-glykoproteínu (P-gp) (napr. verapamilu, chinidínu, cyklosporínu), ktoré môžu zvyšovať expozíciu tikagreloru. Ak je táto kombinácia nevyhnutná, v súbežnej liečbe sa má postupovať s opatrnosťou (pozri časť 4.5).

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Tikagrelor je hlavne substrátom CYP3A4 a je slabým inhibítorom CYP3A4. Tikagrelor je tiež P-gp substrátom a slabým inhibítorom P-gp a môže zvyšovať expozíciu P-gp substrátov.

#### Účinky iných liekov na Possia

##### *Liečivá metabolizované CYP3A4*

##### *Inhibítory CYP3A4*

- Silné inhibítory CYP3A4 – súbežným podávaním ketokonazolu a tikagreloru sa  $C_{max}$  tikagreloru zvýšila 2,4-násobne a jeho AUC 7,3-násobne.  $C_{max}$  aktívneho metabolitu sa znížila o 89% a AUC o 56%. Dá sa predpokladať, že účinky iných silných inhibítorov CYP3A4 (klaritromycín, nefazodon, ritonavir a atazanavir) sú podobné a ich súbežné podávanie s Possia je kontraindikované (pozri časť 4.3 a 4.4).
- Stredne silné inhibítory CYP3A4 – súbežným podávaním diltiazemu s tikagrelorom sa  $C_{max}$  tikagreloru zvýšila o 69% a AUC 2,7-násobne a v prípade aktívneho metabolitu došlo k zníženiu  $C_{max}$  o 38% a AUC ostala nezmenená. Tikagrelor nemal žiadny vplyv na hladiny diltiazemu v plazme. Podobný účinok možno predpokladať aj u iných stredne silných inhibítorov CYP3A4 (napr. amprenavir, aprepitant, erytromycín a flukonazol) a tiež ich možno podávať súbežne s Possia.

##### *Induktory CYP3A4*

Súbežným podávaním rifampicínu a tikagreloru sa  $C_{max}$  tikagreloru znížila o 73% a AUC o 86%.  $C_{max}$  aktívneho metabolitu ostala nezmenená a AUC sa znížila o 46%. Dalo by sa predpokladať, že aj ďalšie induktory CYP3A4 (napr. dexametazón, fenytoín, karbamazepín a fenobarbital) znižujú expozíciu Possia. Súbežné podávanie tikagreloru so silnými induktormi CYP3A4 môže znižovať expozíciu a účinnosť tikagreloru (pozri časť 4.4).

#### *Iné*

Klinické skúšania týkajúce sa farmakologických interakcií preukázali, že súbežné podávanie tikagreloru s heparínom, enoxaparínom a ASA alebo desmopresínom v porovnaní s podávaním tikagreloru samotného nemalo žiadny vplyv na farmakokinetiku tikagreloru alebo jeho aktívneho metabolitu alebo na agregáciu doštičiek indukovanú ADP. Ak je to klinicky indikované, lieky spôsobujúce zmeny v hemostáze sa majú v kombinácii s Possia používať opatrne (pozri časť 4.4).

Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa súbežného podávania Possia a silných inhibítorov P-gp (napr. verapamilu, chinidínu, cyklosporínu), ktoré môžu zvyšovať expozíciu tikagreloru. Ak je to klinicky indikované, súbežné použitie si vyžaduje opatrnosť (pozri časť 4.4).

#### Účinky Possia na iné lieky

##### *Liečivá metabolizované CYP3A4*

- *Simvastatín* – súbežným podávaním tikagreloru a simvastatínu sa  $C_{max}$  simvastatínu zvýšila o 81% a jeho AUC o 56%,  $C_{max}$  kyseliny simvastatínovej sa zvýšila o 64% a jej AUC o 52%, v niektorých jednotlivých prípadoch boli zvýšenia dvoj- až trojnásobné. Súbežné podávanie tikagreloru so simvastatínom v dávkach vyšších ako 40 mg denne môže spôsobiť nežiaduce účinky simvastatínu a potenciálny prínos tejto kombinácie je potrebné zvážiť. Simvastatín nemal žiadny vplyv na hladiny tikagreloru v plazme. Possia môže mať podobný účinok na lovastatín. Súbežné podávanie Possia so simvastatínom alebo lovastatínom v dávkach vyšších ako 40 mg sa neodporúča (pozri časť 4.4).
- *Atorvastatín* - súbežným podávaním atorvastatínu a tikagreloru sa  $C_{max}$  kyseliny atorvastatínovej zvýšila o 23% a jej AUC o 36%. Podobné zvýšenia AUC a  $C_{max}$  sa pozorovali u všetkých metabolitov kyseliny atorvastatínovej. Tieto zvýšenia sa nepovažujú za klinicky významné.
- Podobný účinok na iné statíny metabolizované CYP3A4 nemožno vylúčiť. U pacientov liečených tikagrelorom v štúdiu PLATO, ktorí užívali rôzne statíny, u 93% pacientov v kohorte štúdie PLATO užívajúcej tieto lieky nevznikli v súvislosti s bezpečnosťou statínov žiadne obavy.

Tikagrelor je slabým inhibítorom CYP3A4. Súbežné podávanie Possia a CYP3A4 substrátov s úzkymi terapeutickými indexmi (napr. s cisapridom alebo ergotamínovými alkaloidmi) sa neodporúča, nakoľko tikagrelor môže zvyšovať expozíciu týmito liekmi (pozri časť 4.4)

##### *Liečivá metabolizované CYP2C9*

Súbežné podávanie Possia a tolbutamidu nevedlo k zmenám plazmatických hladín ani u jedného z liečiv, čo naznačuje, že tikagrelor nie je inhibítorom CYP2C9 a je nepravdepodobné, že by spôsoboval zmeny v metabolizácii sprostredkovanvej CYP2C9 u liečiv, akými sú warfarín a tolbutamid.

##### *Perorálne kontraceptíva*

Súbežným podávaním Possia a levonorgestrelu a etinylestradiolu sa expozícia etinylestradiolu zvýšila približne o 20%, ale vo farmakokinetike levonorgestrelu k zmenám nedošlo. Pri súbežnom podávaní levonorgestrelu a etinylestradiolu s Possia sa žiadny klinicky relevantný vplyv na účinnosť perorálne podávaného kontraceptíva nepredpokladá.

##### *Substráty pre P-glykoproteín (P-gp) (vrátane digoxínu, cyklosporínu)*

Súbežným podávaním Possia sa  $C_{max}$  digoxínu zvýšila o 75% a jeho AUC o 28%. Priemerné hladiny digoxínu pred podaním ďalšej dávky sa pri súbežnom podávaní s tikagrelorom zvýšili približne o 30%, maximum u niektorých jednotlivcov dosahuje dvojnásobok. V prítomnosti digoxínu nebola ovplyvnená  $C_{max}$  a AUC tikagreloru a jeho aktívneho metabolitu. Preto sa pri podávaní P-gp-dependentných liečiv s úzkym terapeutickým indexom, ako je digoxín alebo cyklosporín, súbežne

s Possia odporúča náležité klinické a/alebo laboratórne monitorovanie (pozri časť 4.4).

### *Ďalšia súbežná liečba*

#### *Lieky, ktoré vyvolávajú bradykardiu*

Opatrnosť je potrebná pri súčasnom podávaní Possia so známymi liekmi, ktoré vyvolávajú bradykardiu vzhľadom na väčšinu pozorovaných prípadov asymptomatickej komorovej pauzy a bradykardiu (pozri časť 4.4). V štúdiu PLATO sa však po súčasnom podaní s jedným alebo viacerými známymi liekmi, ktoré vyvolávajú bradykardiu (napr. 96% beta-blokátory, 33% blokátory kalciových kanálov diltiazem a verapamil a 4% digoxín) nepozorovali klinicky významné nežiaduce interakcie.

V štúdiu PLATO sa Possia bežne podával spolu s kyselinou acetylsalicylovou (ASA), inhibítormi protónovej pumpy, statínmi, betablokátormi, ACE inhibítormi a antagonistami AT1 receptorov dlhodobo, ak si to súbežné ochorenia vyžadovali a tiež s heparínom, nízkomolekulovým heparínom a intravenóznymi inhibítormi GpIIb/IIIa pri krátkodobom podávaní (pozri časť 5.1). S týmito liečivami sa nedokázali žiadne klinicky významné nežiaduce interakcie.

Súbežné podávanie Possia s heparínom, enoxaparínom alebo desmopresínom nemalo žiadny vplyv na aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT), aktivovaný koagulačný čas (ACT) alebo na hodnotenia Xa faktora. Kvôli možným farmakodynamickým interakciám je však potrebné, aby sa pri súbežnom podávaní Possia s liekmi, o ktorých je známe, že spôsobujú zmeny v hemostáze, postupovalo s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Vzhľadom na hlásenia abnormalít kožného krvácania so SSRI (napr. paroxetín, sertralín a citalopram) sa odporúča opatrnosť pri súbežnom podávaní Possia so SSRI, pretože to môže zvýšiť riziko krvácania.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Ženy v reprodukčnom veku

Ženy v reprodukčnom veku majú počas liečby Possia používať vhodné antikoncepčné metódy na zabránenie otehotnenia.

### Gravidita

Údaje o používaní tikagreloru u tehotných žien nie sú dostupné alebo sú nedostatočné. Skúšania na zvieratách poukázali na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Possia sa neodporúča počas gravidity.

### Laktácia

Dostupné farmakodynamické a toxikologické údaje u zvierat poukázali na vylučovanie tikagreloru a jeho aktívnych metabolitov do mlieka (pozri časť 5.3). Riziko pre novorodencov a malé deti sa nedá vylúčiť. Je potrebné sa rozhodnúť, či sa má prerušiť dojčenie alebo či sa má upustiť od liečby Possia so zreteľom na prospešnosť dojčenia pre dieťa a prínos liečby u ženy.

### Fertilita

Tikagrelor u zvierat nemal žiadny vplyv na fertilitu samcov ani samíc (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neboli vykonané žiadne klinické skúšania, ktoré by sledovali účinky Possia na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Possia nemá žiadny alebo má iba zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Zhrnutie bezpečnostného profilu

Bezpečnosť Possia sa u pacientov s akútnymi koronárnymi syndrómami (nestabilná angína, NSTEMI a STEMI) hodnotila v pivotnom rozsiahlom klinickom skúšaní fázy 3 v štúdiu PLATO ([PLATElet

Inhibition and Patient Outcomes], 18 624 pacientov), v ktorom sa porovnávali pacienti liečení Possia (nárazová dávka 180 mg Possia a udržiavacia dávka 90 mg dvakrát denne) s pacientmi liečenými klopido-grelom (300 až 600 mg nárazová dávka s následnou udržiavacou dávkou 75 mg jedenkrát denne), obidve liečby sa podávali v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) a s inou štandardnou liečbou.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami u pacientov liečených tikagrelorom boli dyspnoe, podliatiny a epistaxa a tieto reakcie sa vyskytovali vo väčšej miere ako v skupine liečenej klopido-grelom.

#### Tabuľkové zhrnutie nežiaducich reakcií

V klinických skúšaníach týkajúcich Possia sa zistili nasledovné nežiaduce reakcie (Tab. 1).

Nežiaduce účinky sú klasifikované podľa frekvencie výskytu a podľa tried orgánových systémov. Kategórie frekvencie výskytu sú definované podľa nasledovných pravidiel: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (nemožno ich odhadnúť z dostupných údajov).

<b>Tabuľka 1 – Nežiaduce liekové reakcie podľa frekvencie výskytu a tried orgánových systémov (SOC)</b>		
<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>
<b>Klasifikácia podľa tried orgánových systémov</b>		
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>		
		Hyperurikémia <sup>a</sup>
<i>Psychické poruchy</i>		
		Zmätenosť
<i>Poruchy nervového systému</i>		
	Intrakraniálne krvácanie <sup>b</sup> , závrat, bolesť hlavy	Parestézie
<i>Poruchy oka</i>		
	Krvácanie do oka (vnútročné, spojovkové, retinálne)	
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>		
		Krvácanie do ucha, vertigo
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>		
Dyspnoe <sup>c</sup> , epistaxa	Hemoptýza	
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>		
Gastrointestinálne krvácanie <sup>d</sup>	Vracanie krvi, krvácanie z vredu v gastrointestinálnom trakte <sup>e</sup> , hemoroidálne krvácanie, gastritída, krvácanie v ústach (vrátane krvácania ďasien), vracanie, hnačka, bolesť brucha, nevoľnosť, dyspepsia	Retroperitoneálne krvácanie, zápcha
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		
Podkožné alebo kožné krvácanie <sup>f</sup> , krvné podliatiny <sup>g</sup>	Vyrážka, pruritus	
<i>Poruchy svalovej a kostrovej sústavy a spojivového tkaniva</i>		
		Hemartróza <sup>h</sup>
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>		
	Krvácanie z močových ciest <sup>h</sup>	
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>		



<b>Tabuľka 1 – Nežiaduce liekové reakcie podľa frekvencie výskytu a tried orgánových systémov (SOC)</b>		
<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>
	Vaginálne krvácanie (vrátane metrorágie)	
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>		
		Zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi
<i>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</i>		
Krvácanie v mieste zákroku <sup>l</sup>	Krvácanie po zákroku, krvácanie	Krvácanie z rany, poúrazové krvácanie
<i>Poruchy imunitného systému</i>		
	Hypersenzivita vrátane angioedému	

V tabuľke majú viaceré nežiaduce reakcie spoločné označenie a zahŕňajú lekárske termíny uvedené nižšie:

- <sup>a</sup> Hyperurikémia, zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi
- <sup>b</sup> Krvácanie do mozgu, intrakraniálne krvácanie, hemoragická cievna mozgová príhoda
- <sup>c</sup> Dyspnoe, námahové dyspnoe, kľudové dyspnoe, nočné dyspnoe
- <sup>d</sup> Gastrointestinálne krvácanie, rektálne krvácanie, intestinálne krvácanie, meléna, okultné krvácanie
- <sup>e</sup> Krvácanie z vredu v gastrointestinálnom trakte, krvácanie zo žalúdočného vredu, krvácanie z dvanástnikového vredu, krvácanie z peptického vredu
- <sup>f</sup> Podkožný hematóm, krvácanie do kože, podkožné krvácanie, petechie
- <sup>g</sup> Pomliaždenie, hematóm, ekchymóza, zvýšená tendencia k tvorbe podliatin, poúrazový hematóm
- <sup>h</sup> Hematúria, prítomnosť krvi v moči, krvácanie z močových ciest
- <sup>i</sup> Krvácanie z cievy v mieste vpichu, hematóm po vpichu, krvácanie v mieste podania injekcie, krvácanie v mieste vpichu, krvácanie v mieste zavedenia katétra

<sup>#</sup> V štúdiu PLATO v ramene s tikagrelorom (n=9235) sa nehlásili žiadne nežiaduce reakcie hemartrózy, frekvencia výskytu bola vypočítaná za použitia horného limitu intervalu 95% spoľahlivosti pre bodový odhad (na základe 3/X, kde X predstavuje celkovú veľkosť vzorky, t. j. 9235). Vypočíta sa ako 3/9235, čo v kategórii frekvencie zodpovedá označeniu “zriedkavé”

#### Prehľad vybraných nežiaducich reakcií

##### *Krvácanie*

Celkové koncové ukazovatele rýchlosti krvácania v štúdiu PLATO znázorňuje tab. 2.

#### **Tabuľka 2 – Odhad rizika krvácania podľa liečby Kaplan-Meierovej**

	<b>Possia (%/rok) N=9235</b>	<b>klopidogrel (%/rok) N=9186</b>	<b>p- hodnota</b>
Veľké krvácania podľa PLATO celkovo	11,6	11,2	0,4336
Veľké fatálne/život ohrozujúce krvácania podľa PLATO	5,8	5,8	0,6988
Veľké krvácania podľa PLATO nesúvisiace s CABG	4,5	3,8	0,0264
Veľké krvácania podľa PLATO nesúvisiace s liečebným postupom	3,1	2,3	0,0058
Veľké + malé krvácania podľa PLATO celkovo	16,1	14,6	0,0084
Veľké + malé krvácania podľa PLATO nesúvisiace s liečebným postupom	5,9	4,3	<0,0001
Veľké krvácania definované podľa kritérií TIMI	7,9	7,7	0,5669
Veľké + malé krvácania definované podľa kritérií TIMI	11,4	10,9	0,3272

### **Definície kategórií krvácania**

**Veľké fatálne/ život ohrozujúce krvácanie:** Klinicky zjavné krvácanie súvisiace s poklesom hemoglobínu o viac ako 50 g/l alebo s transfúziou  $\geq 4$  jednotiek erytrocytov alebo fatálne alebo intrakraniálne alebo intraperikardiálne krvácanie s tamponádou srdca alebo hypovolemickým šokom alebo ťažkou hypotenziou vyžadujúcou si podanie vazopresorov alebo chirurgickú intervenciu.

**Veľké iné:** Klinicky zjavné krvácanie súvisiace s poklesom hemoglobínu o 30 až 50 g/l alebo s transfúziou 2 až 3 jednotiek erytrocytov alebo významne vysilujúce krvácanie.

**Malé krvácanie:** Vyžaduje si lekársky zásah na zastavenie alebo zvládnutie krvácania.

**Veľké krvácanie podľa TIMI:** Klinicky zjavné krvácanie s poklesom hemoglobínu  $> 50$  g/l alebo intrakraniálne krvácanie.

**Malé krvácanie podľa TIMI:** Klinicky zjavné krvácanie súvisiace s poklesom hemoglobínu o 30 až 50g/l.

Possia a klopidogrel sa neodlišujú vo výskyte PLATO definovaného veľkého fatálneho/život ohrozujúceho krvácania, PLATO veľkého krvácania celkovo, TIMI veľkého krvácania alebo TIMI malého krvácania (tab. 2). V porovnaní s klopidogrelom sa však viac PLATO definovaných veľkých a malých krvácaní celkovo vyskytlo v prípade tikagreloru. U malého počtu pacientov v PLATO sa vyskytli fatálne krvácania: 20 (0,2%) v prípade tikagreloru a 23 (0,3%) v prípade klopidogrelu (pozri časť 4.4).

Vek, pohlavie, hmotnosť, rasa, geografické územie, súbežné ochorenia, súbežná liečba a anamnéza pacienta, vrátane prekonanej cievnej mozgovej príhody alebo prekonaného prechodného ischemického záchvatu – žiadny z týchto faktorov nebol prediktívny z hľadiska celkového výskytu krvácaní ani z hľadiska výskytu veľkého krvácania podľa definície PLATO nesúvisiaceho s liečebným postupom. Preto pre žiadnu podskupinu krvácania nebola konkrétna skupina identifikovaná ako riziková.

*Krvácania súvisiace s CABG:* V štúdií PLATO sa u 42% z 1584 pacientov (12% kohorty), ktorí podstúpili koronárnu bypassovú revaskularizáciu (CABG), vyskytlo veľké fatálne /život ohrozujúce krvácanie podľa definície PLATO, medzi skupinami liečby nebol žiadny rozdiel. Fatálne krvácanie v súvislosti s CABG sa vyskytlo v každej skupine liečby u 6 pacientov (pozri časť 4.4).

*Krvácania nesúvisiace s CABG ani s liečebným postupom:* Possia a klopidogrel sa vo výskyte veľkých fatálnych /život ohrozujúcich krvácaní definovaných v štúdií PLATO nesúvisiacich s CABG nelíšili, ale výskyt veľkých krvácaní definovaných v PLATO celkovo, veľkých krvácaní definovaných podľa kritérií TIMI a výskyt veľkých a malých krvácaní definovaných podľa kritérií TIMI bol častejší u tikagreloru. Rovnako sa po vylúčení všetkých krvácaní súvisiacich s liečebným postupom vyskytlo viac krvácaní u tikagreloru ako u klopidogrelu (tab. 2). Vysadenie liečby kvôli krvácaniu nesúvisiacemu s liečebným postupom bolo v prípade tikagreloru častejšie (2,9%) ako u klopidogrelu (1,2%;  $p < 0,001$ ).

*Intrakraniálne krvácanie:* V skupine s tikagrelorom sa vyskytlo viac intrakraniálnych krvácajúcich príhod nesúvisiacich s liečebným postupom ( $n=27$  krvácaní u 26 pacientov, 0,3%) ako v skupine s klopidogrelom ( $n=14$  krvácaní, 0,2%), z ktorých v skupine s tikagrelorom bolo fatálnych 11 a v skupine s klopidogrelom 1. V celkovom výskyte fatálnych krvácaní nebol žiadny rozdiel.

### *Dyspnoe*

Pacienti liečení Possia hlásili dyspnoe, pocit sťaženia dýchania. Nežiaduce udalosti týkajúce sa dyspnoe (dyspnoe, kľudové dyspnoe, námahové dyspnoe, paroxyzmálne nočné dyspnoe a nočné dyspnoe) hlásili u 13,8% pacientov liečených s triagrelorom a u 7,8% pacientov liečených s klopidogrelom. V štúdií PLATO u 2,2% pacientov užívajúcich tikagrelor a u 0,6 % pacientov užívajúcich klopidogrel skúšajúci považovali dyspnoe za príčinu súvisiacu s liečbou a málo prípadov bolo závažných (0,14% tikagrelor; 0,02% klopidogrel) (pozri časť 4.4). Väčšina hlásených príznakov dyspnoe bola miernej až stredne ťažkej intenzity a väčšinou sa hlásili ako jedna epizóda krátko po začatí liečby.

V porovnaní s klopidogrelom bolo u pacientov s astmou/CHOCHP, ktorí boli liečení tikagrelorom, zvýšené riziko výskytu nezávažného dyspnoe (3,29% v prípade tikagreloru oproti 0,53% v prípade klopidogrelu) a závažného dyspnoe (0,38% v prípade tikagreloru oproti 0,0% v prípade klopidogrelu). V absolútnom vyjadrení bolo toto riziko vyššie ako v celej populácii pacientov v štúdií PLATO. Tikagrelor sa musí užívať opatrne u pacientov s anamézou astmy a /alebo CHOCHP (pozri časť 4.4).

Približne 30% všetkých prípadov dyspnoe sa upravilo v priebehu 7 dní. Štúdie PLATO sa zúčastnili pacienti s kongestívnym srdcovým zlyhaním, chronickou obštrukčnou chorobou pľúc alebo astmou pred začatím skúšania; títo pacienti a starší pacienti hlásili najčastejšie dyspnoe. Kvôli dyspnoe sa liečba Possia vysadila u 0,9% pacientov a liečba klopidogrelom u 0,1% pacientov. Vyšší výskyt dyspnoe u Possia nesúvisí s novým alebo zhoršujúcim sa srdcovým alebo pľúcny ochorením (pozri časť 4.4). Possia nemá vplyv na výsledky testov funkcie pľúc.

#### *Vyšetrenia*

**Zvýšenie hladiny kreatinínu:** V štúdií PLATO sa koncentrácia kreatinínu v sére významne zvýšila o >30% u 25,5% pacientov dostávajúcich tikagrelor, v porovnaní s 21,3% pacientov užívajúcich klopidogrel a o >50% u 8,3% pacientov dostávajúcich tikagrelor, v porovnaní so 6,7% pacientov dostávajúcich klopidogrel. Zvýšenia hladiny kreatinínu o >50% boli výraznejšie u pacientov nad 75 rokov (u tikagreloru 13,6% oproti 8,8% u klopidogrelu), u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek pred začiatkom liečby (u tikagreloru 17,8% oproti 12,5% u klopidogrelu) a u pacientov dostávajúcich súbežnú liečbu antagonistami receptorov angiotenzínu II (u tikagreloru 11,2% oproti 7,1% u klopidogrelu). V rámci týchto podskupín závažné nežiaduce účinky súvisiace s obličkami a nežiaduce účinky vedúce k prerušeniu štúdie s liekom boli podobné medzi oboma skupinami. Celkový výskyt nežiaducich účinkov súvisiaci s obličkami bolo 4,9% pre tikagrelor oproti 3,8% pre klopidogrel, avšak rovnaké percento pacientov zaznamenalo stavy, ktoré sú podľa skúšajúcich v príčinnej súvislosti s liečbou; 54 (0,6%) v prípade tikagreloru a 43 (0,5%) v prípade klopidogrelu.

**Zvýšenie hladiny kyseliny močovej:** V štúdií PLATO sa koncentrácia kyseliny močovej v sére zvýšila nad horný limit normálu u 22% pacientov dostávajúcich tikagrelor, v porovnaní s 13% pacientov užívajúcimi klopidogrel. Priemerná koncentrácia kyseliny močovej v sére sa u tikagreloru zvýšila približne o 15% v porovnaní so zvýšením približne o 7,5% u pacientov užívajúcich klopidogrel a po vysadení liečby sa znížila približne o 7% v prípade tikagreloru, v prípade klopidogrelu sa však žiadne zníženie nezistilo. Nežiaduci účinok hyperurikémia sa zaznamenal u 0,5% pre tikagrelor oproti 0,2% pre klopidogrel. Z týchto nežiaducich účinkov 0,05% pre tikagrelor oproti 0,02% pre klopidogrel považovali skúšajúci za príčinnú súvislosť. Nežiaduci účinok dnová artritída sa zaznamenal u 0,2% pre tikagrelor oproti 0,1% pre klopidogrel, žiadny z týchto nežiaducich účinkov sa nehodnotil skúšajúcimi v príčinnej súvislosti.

## **4.9 Predávkovanie**

Tikagrelor sa v jednotlivých dávkach až do 900 mg dobre znáša. Gastrointestinálna toxicita bola určujúcim faktorom v skúšaní zameranom na zvyšovanie jednotlivej dávky. Iné klinicky významné nežiaduce reakcie, ktoré sa môžu vyskytnúť pri predávkovaní, zahŕňajú dyspnoe a ventrikulárne pauzy (pozri časť 4.8).

V prípade predávkovania je potrebné tieto potenciálne nežiaduce reakcie sledovať a zväziť monitorovanie EKG.

V súčasnosti nie je známe žiadne antidotum na zvrátenie účinkov Possia a nepredpokladá sa, že by liečivo bolo dialyzovateľné (pozri časť 4.4). Liečba predávkovania sa má riadiť štandardnou lekárskou praxou na miestnej úrovni. Predpokladaným účinkom nadmerných dávok Possia je predĺžené trvanie rizika krvácania v súvislosti s inhibíciou doštičiek. Ak k nemu dôjde, je potrebné prijať príslušné podporné opatrenia.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Inhibítory agregácie trombocytov okrem heparínu, ATC kód: B01AC24

#### Spôsob účinku

Possia obsahuje tikagrelor patriaci do chemickej skupiny cyklopentyltriazolopyrimidínov (CPTP), ktorý je selektívnym antagonistom receptora adenosíndifosfátu (ADP) s účinkom na P2Y<sub>12</sub> ADP-receptor, ktorý môže zabráňovať aktivácii a agregácii krvných doštičiek sprostredkovanvej ADP. Tikagrelor je účinný po perorálnom podaní a vykazuje reverzibilnú interakciu s doštičkovým P2Y<sub>12</sub> ADP-receptorom. Tikagrelor nevykazuje interakciu so samotným väzbovým miestom ADP, ale vstupuje do interakcie s doštičkovým P2Y<sub>12</sub> ADP-receptorom, aby sa zabránilo signálnej transdukcii.

### Farmakodynamické účinky

#### *Nástup účinku*

Tikagrelor u pacientov so stabilnou koronárnou artériovou chorobou užívajúcich ASA vykazuje rýchly nástup farmakologického účinku, čo sa preukázalo priemernou inhibíciou agregácie krvných doštičiek (IPA) tikagrelorom po ½ h od podania nárazovej dávky 180 mg približne 41%, s maximálnym účinkom na IPA 89% po 2-4 hodinách od podania dávky a tento účinok sa udržiaval 28 hodín. U 90% pacientov bol finálny stupeň inhibície agregácie krvných doštičiek po 2 h od podania dávky > 70% .

#### *Doznievanie účinku*

Ak je plánovaná CABG procedúra, je zvýšené riziko krvácania pre tikagrelor oproti klopidoogrelu, pokiaľ je liečba vysadená v kratšej dobe ako 96 hodín pred procedúrou.

#### *Údaje týkajúce sa zmeny liečby*

Zmena liečby z klopidoogrelu na tikagrelor má za následok absolútne zvýšenie inhibície agregácie krvných doštičiek o 26,4% a zmena liečby z tikagreloru na klopidoogrel má za následok absolútne zníženie inhibície agregácie krvných doštičiek o 24,5%. Zmenu liečby pacientov z klopidoogrelu na tikagrelor možno uskutočniť bez akéhokoľvek prerušenia proti doštičkového účinku (pozri časť 4.2).

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Do štúdie PLATO bolo zahrnutých 18 624 pacientov, u ktorých k nástupu príznakov nestabilnej angíny, k infarktu myokardu bez elevácie ST segmentu (NSTEMI) alebo k infarktu myokardu s eleváciou ST segmentu (STEMI) došlo v priebehu ostatných 24 hodín a začali dostávať medikamentóznú liečbu alebo sa u nich vykonala perkutánna koronárna intervencia (PCI) alebo koronárna bypassová revaskularizácia (CABC) (pozri časť 4.1).

Pri dennom podávaní ASA mal tikagrelor 90 mg dvakrát denne v prevencii výskytu združeného koncového ukazovateľa účinnosti (kardiovaskulárne [KV] úmrtie, infarkt myokardu [IM] alebo cievna mozgová príhoda) lepší účinok ako klopidoogrel 75 mg denne, na tomto rozdiel sa podieľal najmä výskyt kardiovaskulárneho úmrtia a infarktu myokardu. Pacienti dostali 300 mg nárazovú dávku klopidoogrelu (s možnosťou 600 mg v prípade PCI) alebo 180 mg tikagreloru.

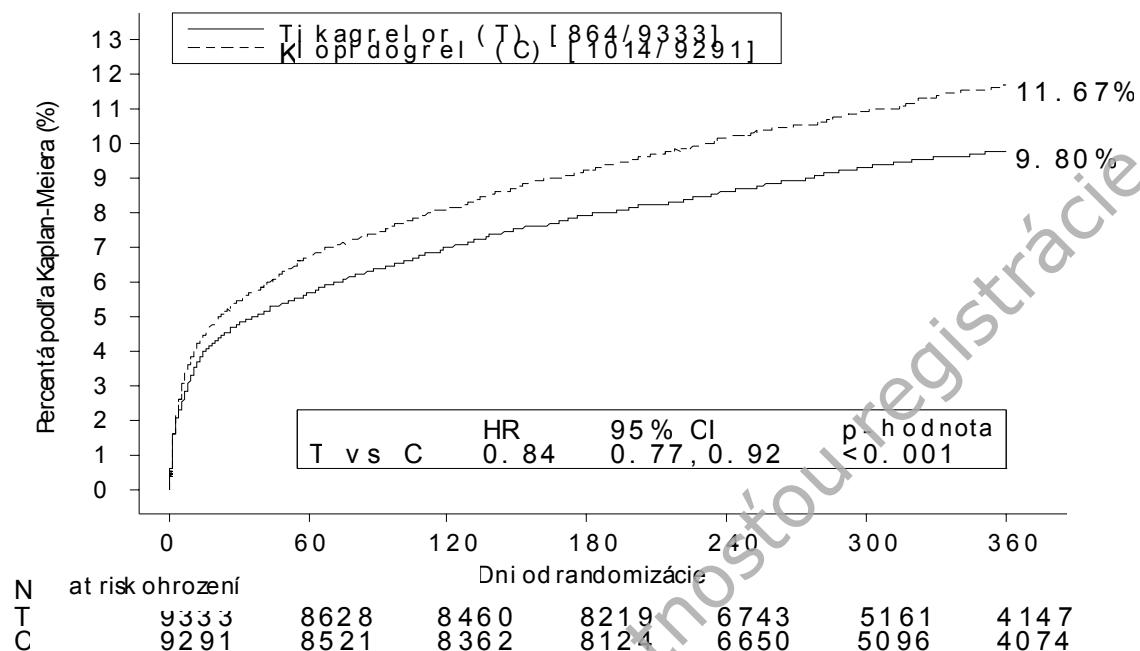
Dopad liečby sa prejavil skoro (zníženie absolútneho rizika [ARR] 0,6% a zníženie relatívneho rizika [RRR] 12% po 30 dňoch) a účinok liečby ostal rovnaký po celé obdobie 12 mesiacov, ARR/ rok bolo 1,9% a RRR 15%. To naznačuje, že je vhodné liečiť pacientov tikagrelorom až 12 mesiacov (pozri časť 4.2). Liečbou 54 pacientov s akútnymi koronárnymi syndrómami tikagrelorom namiesto klopidoogrelu sa zabráni 1 aterosklerotickej príhode; liečbou 91 pacientov tikagrelorom namiesto klopidoogrelu sa zabráni 1 KV úmrtiu (pozri obr. 1 a tab. 3).

Účinok liečby Possia sa v porovnaní s klopidoogrelom ukazuje ako konzistentný v rôznych podskupinách pacientov, vrátane členenia podľa hmotnosti, pohlavia, diabetes mellitus v anamnéze, prechodného ischemického záchvatu alebo nehemoragickej mozgovej príhody alebo revaskularizácie, súbežnej liečby zahŕňajúcej liečbu heparínmi, GpIIb/IIIa inhibítormi a inhibítormi protónovej pumpy (pozri časť 4.5), podľa diagnózy, u ktorej sa sledovali koncové ukazovatele (STEMI, NSTEMI a nestabilná angina pectoris) a podľa zámeru liečebného postupu pri randomizácii (invazívneho alebo medikamentózneho).

Pozorovala sa málo významná súčinnosť liečby a geografického územia, pričom podľa pomeru rizika pre primárny koncový ukazovateľ zo svetového hľadiska s výnimkou Severnej Ameriky vychádza priaznivejší účinok tikagreloru, v Severnej Amerike vychádza priaznivejší účinok klopidoogrelu, čo

predstavovalo približne 10% celej sledovanej populácie (p-hodnota interakcie = 0,045). Výskumné analýzy poukázali na možnú súvislosť s dávkou ASA tak, že znížená účinnosť tikagreloru sa pozorovala pri zvyšujúcich sa ASA dávkach. Pri dlhodobom podávaní ASA s Possia má byť rozmedzie dávok 75-150 mg (pozri časť 4.2 a 4.4).

Obr. 1 vyjadruje odhad rizika prvého výskytu akejkoľvek príhody zahrnutej do združeného koncového ukazovateľa účinnosti.



**Obr. 1 – Čas po prvý výskyt kardiovaskulárneho úmrtia, infarktu myokardu a cievnej mozgovej príhody (PLATO)**

Possia v porovnaní s klopidoogrelom znižoval výskyt primárneho združeného koncového ukazovateľa rovnako u pacientov s nestabilnou angínou/NSTEMI ako aj u pacientov so STEMI (tab. 3).

**Tab. 3 – Príhody spadajúce pod koncové ukazovatele v štúdiu PLATO**

	<b>Possia (% pacientov s príhodou) N=9333</b>	<b>klopidogrel (% pacientov s príhodou) N=9291</b>	<b>ARR<sup>a</sup> (%/rok)</b>	<b>RRR<sup>a</sup> (%) (95% CI)</b>	<b>p-hodnota</b>
KV úmrtie/IM (s vylúčením tichého infarktu) alebo cievna mozgová príhoda	9,3	10,9	1,9	16 ( 8; 23)	0,0003
So zámerom invazívneho postupu	8,5	10,0	1,7	16 ( 6; 25)	0,0025
So zámerom medikamentózne liečby	11,3	13,2	2,3	15 (0,3; 27)	0,0444 <sup>d</sup>
KV úmrtie	3,8	4,8	1,1	21 ( 9; 31)	0,0013
IM (s vylúčením tichého infarktu) <sup>b</sup>	5,4	6,4	1,1	16 ( 5; 25)	0,0045
Cievna mozgová príhoda	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52; 9)	0,2249
Celková úmrtnosť zo všetkých príčin, IM (s vylúčením tichého infarktu) alebo cievna mozgová príhoda	9,7	11,5	2,1	16 ( 8; 23)	0,0001
KV úmrtie, celkový výskyt IM, cievna mozgová príhoda, SRI, RI, TIA alebo iná ATE <sup>c</sup>	13,8	15,7	2,1	12 ( 5; 19)	0,0006
Celková úmrtnosť zo všetkých príčin	4,3	5,4	1,4	22 (11; 31)	0,0003 <sup>d</sup>
Definitívna trombóza stentu	1,2	1,7	0,6	32 ( 8; 49)	0,0123 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>ARR = zníženie absolútneho rizika; RRR = zníženie relatívneho rizika= (1-pomer rizika) x 100%. Hodnoty s negatívnym znížením relatívneho rizika naznačujú zvýšenie relatívneho rizika.

<sup>b</sup>s vylúčením tichého infarktu myokardu.

<sup>c</sup>SRI = ťažká rekurentná ischémia (serious recurrent ischaemia); RI = rekurentná ischémia (recurrent ischaemia); TIA = prechodný ischemický záchvat (transient ischaemic attack); ATE = artériová trombotická príhoda (arterial thrombotic event). Celkový výskyt IM zahŕňa tichý infarkt myokardu, s dátumom, kedy bol zistený.

<sup>d</sup>nominálna hladina významnosti (significance value); všetky ostatné sú formálne štatisticky významné vopred definovaným hierarchickým testovaním

#### Podštúdia s Holterovým monitorovaním

Na sledovanie výskytu ventrikulárnych páуз a iných epizód arytmií počas štúdie PLATO skúšajúci vykonali Holterovo monitorovanie u podskupiny takmer 3000 pacientov, ktoré sa približne u 2000 pacientov zaznamenávalo aj v akútnej fáze AKS a aj po 1 mesiaci. Primárnym sledovaným ukazovateľom bol výskyt ventrikulárnych páуз ≥ 3 sekundy. Ventrikulárne pauzy sa u pacientov v akútnej fáze vyskytovali častejšie pri liečbe tikagrelom (6,0%) ako pri liečbe klopidogrelom (3,5%); po 1 mesiaci to bolo 2,2% pre tikagrelor a 1,6% pre klopidogrel, (pozri časť 4.4). Nárast výskytu ventrikulárnych páуз v akútnej fáze AKS bol v skupine s tikagrelom významnejší u pacientov so srdcovým zlyhaním v anamnéze (9,2% oproti 5,4% u pacientov bez chronického srdcového zlyhania); v skupine pacientov s klopidogrelom to bolo 4,0% u pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním v anamnéze oproti 3,6% u pacientov bez chronického srdcového zlyhania). Tento

rozdiel sa po 1 mesiaci nevyskytoval: 2,0% oproti 2,1% pre tikagrelor s-resp. bez anamnézy chronického srdcového zlyhania a 3,8% oproti 1,4% pre klopidogrel. Tento rozdiel nesúvisel so žiadnymi nežiaducimi klinickými dôsledkami (vrátane zavedenia kardiostimulátora) v tejto skupine pacientov.

#### PLATO genetická podštúdia

CYP2C19 a ABCB1 genotypizáciou u 10285 pacientov v štúdiu PLATO sa zistila súvislosť medzi genotypovými skupinami a koncovými ukazovateľmi štúdie PLATO. Lepší účinok tikagreloru oproti klopidogrelu v znížení výskytu veľkých kardiovaskulárnych príhod nebol významne ovplyvnený CYP2C19 pacienta pri genotype ABCB1. Podobne ako v celej štúdiu PLATO sa celkový výskyt veľkých krvácaní podľa definície PLATO u tikagreloru a klopidogrelu neodlišoval, bez ohľadu na CYP2C19 alebo ABCB1 genotyp. Výskyt veľkých krvácaní definovaných v PLATO nesúvisiacich s CABG bol u tikagreloru v porovnaní s klopidogrelom vyšší u pacientov s jednou alebo viacerými alelami CYP2C19 so stratou funkcie, ale u pacientov s alelou bez straty funkcie, je podobný ako u klopidogrelu.

#### Združený ukazovateľ účinnosti a bezpečnosti

Združený ukazovateľ účinnosti a bezpečnosti (KV úmrtie, IM, cievna mozgová príhoda alebo veľké krvácanie podľa definície PLATO celkovo) svedčí o tom, že klinický prínos účinnosti Possia v porovnaní s klopidogrelom (ARR 1,4%, RRR 8%, HR 0,92;  $p=0,0257$ ) sa v priebehu 12 mesiacov od príhod AKS neznižuje.

#### Pediatrická populácia

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdiu pre Possia s ohľadom na všetky vekové podskupiny pediatrickej populácie na schválenú indikáciu (pozri časť 4.2 a 5.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika tikagreloru je lineárna a expozícia tikagreloru a aktívnemu metabolitu (AR-C124910XX) je približne úmerná dávke až po dávku 1260 mg.

#### Absorpcia

K absorpcii tikagreloru dochádza rýchlo, s mediánom  $t_{max}$  približne 1,5 hodiny. Tvorba hlavného cirkulujúceho metabolitu tikagreloru AR-C124910XX (tiež aktívneho) z tikagreloru je rýchla a stredná hodnota  $t_{max}$  je približne 2,5 hodín. Po perorálnom podaní tikagreloru 90 mg nalačno je  $C_{max}$  529 ng/ml and AUC 3451 ng.h/ml. Pomer metabolit/pôvodné liečivo pre  $C_{max}$  je 0,28 a pre AUC 0,42.

Stredná absolútna biologická dostupnosť tikagreloru sa stanovila na 36%. Príjem potravy s vysokým obsahom tukov mal za následok 21%-né zvýšenie AUC tikagreloru a 22%-né zníženie  $C_{max}$  aktívneho metabolitu, ale na  $C_{max}$  tikagreloru a na AUC aktívneho metabolitu nemal žiadny vplyv. Tieto malé zmeny sa z klinického hľadiska považujú za minimálne významné, preto sa tikagrelor môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Tikagrelor ako aj jeho aktívny metabolit sú substráty pre P-gp.

#### Distribúcia

Distribučný objem tikagreloru v ustálenom stave je 87,5 l. Tikagrelor aj aktívny metabolit sa u človeka vo veľkej miere viaže na plazmatické bielkoviny (>99, 0%).

#### Biotransformácia

CYP3A4 je hlavným enzýmom zodpovedným za metabolizmus tikagreloru a tvorbu aktívneho metabolitu a ich interakcie s inými substrátmi pre CYP3A sú v rozmedzí od aktivácie po inhibíciu.

Hlavným metabolitom tikagreloru je AR-C124910XX, ktorý je na základe dôkazu jeho väzby na doštičkový receptor P2Y<sub>12</sub> ADP v podmienkach *in vitro* tiež aktívny. Systémová expozícia aktívnemu metabolitu predstavuje približne 30 až 40% systémovej expozície tikagreloru.

#### Eliminácia

K vylučovaniu tikagreloru dochádza hlavne prostredníctvom metabolizácie v pečeni. V prípade podávania rádioaktívne značeného tikagreloru sa v priemere detekovalo približne 84% rádioaktivity (57,8% v stolici, 26,5% v moči). Detekované množstvá tikagreloru a aktívneho metabolitu v moči v oboch prípadoch predstavovali menej ako 1% dávky. Vylučovanie sa s najväčšou pravdepodobnosťou uskutočňuje hlavne biliárnou sekréciou. Priemerná hodnota  $t_{1/2}$  pre tikagrelor bola približne 7 hodín a pre aktívny metabolit 8,5 hodín.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Starší pacienti*

U starších osôb ( $\geq 75$  rokov) s AKS v porovnaní s mladšími osobami sa farmakokinetickou analýzou populácie pacientov zistilo zvýšenie expozície tikagreloru (približne 25% pre  $C_{max}$  aj AUC) a aktívnemu metabolitu. Tieto rozdiely sa nepovažujú za klinicky významné (pozri časť 4.2).

##### *Pediatrická populácia*

Tikagrelor sa nehodnotil u detí a dospievajúcich (pozri časť 4.2 a 5.1).

##### *Pohlavie*

Zvýšenie expozície tikagreloru a aktívnemu metabolitu sa v porovnaní s mužmi zaznamenalo u žien. Tieto rozdiely sa nepovažujú za klinicky významné.

##### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $< 30$  ml/min) v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek bola expozícia tikagreloru a aktívnemu metabolitu približne o 20% nižšia (pozri časť 4.2).

##### *Porucha funkcie pečene*

$C_{max}$  tikagreloru bola o 12% a AUC o 23% vyššia u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými osobami (pozri časť 4.2). Tikagrelor sa nesledoval u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene a jeho použitie u týchto pacientov je kontraindikované (pozri časť 4.3 a 4.4).

##### *Etnická príslušnosť*

Priemerná biologická dostupnosť je u pacientov ázijského pôvodu o 39% vyššia ako u belochov. Biologická dostupnosť tikagreloru u pacientov, ktorí sami uviedli černošský pôvod bola o 18% nižšia ako u belochov. V skúšaníach týkajúcich sa klinickej farmakológie bola expozícia ( $C_{max}$  a AUC) tikagreloru u Japoncov približne o 40% (o 20% po úprave dávky podľa telesnej hmotnosti) vyššia ako u belochov.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje týkajúce sa tikagreloru a jeho hlavného metabolitu nepreukázali neprijateľné riziko nežiaducich účinkov u ľudí na základe štandardných farmakologických skúšaní týkajúcich sa bezpečnosti a skúšaní zameraných na toxicitu po jednorazových a opakovaných dávkach a genotoxického potenciálu.

Pri klinicky relevantnej expozícii sa pozorovalo gastrointestinálne podráždenie u niekoľkých živočíšnych druhov (pozri časť 4.8).

Pri vysokých dávkach tikagreloru sa zistil u samíc potkanov zvýšený výskyt nádorov maternice (adenokarcinómov) a zvýšený výskyt adenómov pečene. Pravdepodobným mechanizmom vzniku nádorov maternice je hormonálna nerovnováha, ktorej účinky u potkanov môžu viesť k vzniku nádorov. Mechanizmus vzniku adenómov pečene spôsobuje pravdepodobne indukcia enzýmov špecifických pre hlodavce. Z tohoto dôvodu nie je pravdepodobné, aby tieto zistenia týkajúce sa karcinogenity boli relevantné pre ľudskú populáciu.



U potkanov sa zistili malé vývinové anomálie pri dávkach toxických pre samicu (bezpečnostný pomer 5,1). U králikov sa pozorovalo mierne oneskorenie dozrievania pečene a vývoja skeletu plodu pri podávaní vysokých dávok samiciam, bez známok toxicity pre ne (bezpečnostný pomer 4,5).

V skúšaníach na potkanoch a králikoch sa zistila reprodukčná toxicita s mierne zníženým nárastom telesnej hmotnosti brezivých samíc a so zníženou životaschopnosťou mláďat a zníženou hmotnosťou pri narodení so spomalením rastu. Tikagrelor spôsobil nepravidelné cykly (najmä predĺžené cykly) u samíc potkanov, ale nemal vplyv na celkovú fertilitu samcov a samíc potkanov. Farmakokinetické štúdie s rádioaktívne značeným tikagrelorom ukázali, že pôvodné liečivo a jeho metabolity sa u potkanov vylučujú do materského mlieka (pozri časť 4.6).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### **Jadro tablety**

Manitol (E421)  
Hydrogenfosforečnan vápenatý  
Magnéziumstearát (E470b)  
Karboxymetylškrob, sodná soľ  
Hydroxypropylcelulóza (E463)

#### **Obal tablety**

Mastenec  
Oxid titaničitý (E171)  
Žltý oxid železitý (E172)  
Polyetylénglykol 400  
Hypromelóza (E464)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek si nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

- PVC-PVDC/Al transparentný blister (so symbolmi slnko/mesiac) s 10 tabletami; papierové škatule so 60 tabletami (6 blistrov) a 180 tabletami (18 blistrov).
- PVC-PVDC/Al transparentný kalendárový blister (so symbolmi slnko/mesiac) so 14 tabletami; papierové škatule so 14 tabletami (1 blister), 56 tabletami (4 blistre) a 168 tabletami (12 blistrov).
- PVC/PVDC/Al perforovaný transparentný blister s jednotkovou dávkou s 10 tabletami; papierové škatule so 100 x 1 tabletami (10 blistrov).

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AstraZeneca AB  
S-151 85  
Södertälje  
Švédsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/10/656/001-006

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 03 December 2010

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

alebo

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

Tlačená písomná informácia pre používateľov lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže

## B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

- **Podmienky alebo obmedzenia týkajúce sa výdaja a použitia, ktoré sa vzťahujú na držiteľa rozhodnutia o registrácii**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

## C. OSOBNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

### Systém dohľadu nad liekmi

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku musí zabezpečiť zavedenie systému dohľadu nad liekmi predloženého v rámci modulu 1.8.1. žiadosti o registráciu lieku ako aj jeho fungovanie pred uvedením lieku na trh a v čase, keď už je uvedený na trhu.

### Plán riadenia rizík (Risk management plan, RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku má uskutočňovať aktivity v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v pláne dohľadu nad liekmi a v pláne sledovania účinnosti tak, ako boli dohodnuté v RMP predloženom v module 1.8.2. žiadosti o registráciu lieku a všetkých ďalších aktualizáciách RMP odsúhlasených Výborom pre lieky na humánne použitie (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP).

Podľa usmernenia výboru CHMP k systémom riadenia rizika pre lieky na humánne použitie, aktualizovaný plán riadenia rizík sa má predložiť v rovnakom čase ako ďalšia správa o periodickom rozbere bezpečnosti lieku (PSUR). Okrem toho je potrebné predložiť aktualizovaný plán riadenia rizík:

- ak sa získa nová informácia, ktorá môže mať vplyv na aktuálne špecifikácie bezpečnosti, plán dohľadu nad liekmi alebo na činnosti zamerané na minimalizáciu rizika,
- do 60 dní od dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika),
- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky.
- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHLĎADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽITIE LIEKU**

Neaplikovateľné.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**PAPIEROVÁ ŠKATUEA 90 mg FILMOM OBALENÉ TABLETY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Possia 90 mg filmom obalené tablety  
tikagrelor

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 90 mg tikagreloru.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

14 filmom obalených tabliet  
56 filmom obalených tabliet  
60 filmom obalených tabliet  
100 x 1 filmom obalených tabliet  
168 filmom obalených tabliet  
180 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA/CESTY PODANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.  
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE/UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AstraZeneca AB  
S-151 85  
Södertälje  
Švédsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/10/656/001 60 filmom obalených tabliet  
EU/1/10/656/002 180 filmom obalených tabliet  
EU/1/10/656/003 14 filmom obalených tabliet  
EU/1/10/656/004 56 filmom obalených tabliet  
EU/1/10/656/005 168 filmom obalených tabliet  
EU/1/10/656/006 100x1 filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKOV**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

possia 90 mg



**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**PERFOROVANÝ BLISTER S JEDNOTKOVOU DÁVKOU (100 X 1 TABLETA)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Possia 90 mg tablety  
ticagrelor

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AstraZeneca AB

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKOV**

Lot

**5. INÉ**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER (10 TABLIET)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Possia 90 mg tablety  
ticagrelor

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AstraZeneca AB

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKOV**

Lot

**5. INÉ**

Symbol slnko/mesiac

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**KALENDÁROVÝ BLISTER (14 TABLET)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Possia 90 mg tablety  
ticagrelor

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AstraZeneca AB

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKOV**

Lot

**5. INÉ**

Po Ut St Št Pia So Ne  
Symbol slnko/mesiac

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## Písomná informácia pre používateľov

### Possia 90 mg filmom obalené tablety tikagrelor

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

**V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:**

1. Čo je Possia a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Possia
3. Ako užívať Possia
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Possia
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Possia a na čo sa používa

##### Čo je Possia

Possia obsahuje liečivo, ktoré sa nazýva tikagrelor. Patrí do skupiny liečiv nazývaných protidoštičkové liečivá.

##### Ako Possia účinkuje

Possia pôsobí na bunky nazývané “krvné doštičky” (tiež nazývané trombocyty). Krvné doštičky predstavujú veľmi malé krvné elementy, ktoré sa podieľajú na zastavení krvácania tým, že zrazeninou vyplnia drobné otvory v krvných cievach, ktoré sú porezané alebo poškodené. Zrazeniny sa však môžu tvoriť aj vo vnútri poškodených krvných ciev v srdci alebo v mozgu. To môže byť veľmi nebezpečné, pretože:

- zrazenina môže úplne prerušiť zásobovanie krvou – čo môže spôsobiť srdcový infarkt (infarkt myokardu) alebo cievnu mozgovú príhodu alebo
- zrazenina môže čiastočne upchať krvné cievy vedúce do srdca – znižuje sa prívod krvi do srdca a môže spôsobovať bolesť na hrudníku, ktorej intenzita sa mení (odtiaľ názov “nestabilná angina pectoris”).

Possia pomáha zabráňovať zhlukovaniu krvných doštičiek. Týmto sa znižuje riziko tvorby zrazeniny, ktorá by mohla brániť prietoku krvi.

##### Čo je Possia a na čo sa používa

Possia je určený iba dospelým. Possia vám bol predpísaný z dôvodu:

- prekonaného infarktu myokardu alebo
- nestabilnej anginy pectoris (angina pectoris alebo bolesť na hrudníku, ktoré nie sú dostatočne pod kontrolou).

Possia znižuje riziko ďalšieho infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody alebo úmrtia na srdcovocievne ochorenia.

#### 2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Possia

**Neužívajte Possia:**

- ak ste alergický (precitlivený) na tikagrelor alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Possia (uvedené v časti 6: Obsah balenia a ďalšie informácie),
- ak sa u vás v súčasnosti alebo v poslednom čase objavilo vnútorné krvácanie, ako je napr. krvácanie z vredu v žalúdku alebo čreve,
- ak trpíte na stredne ťažké až ťažké ochorenie pečene,
- ak užívate liek obsahujúci ktorúkoľvek z nasledovných liečiv: ketokonazol (používaný v liečbe plesňových ochorení), klaritromycín (používaný v liečbe bakteriálnych infekcií), nefazodon (antidepresívum), ritonavir a atazanavir (používané v liečbe HIV infekcie a AIDS),
- ak ste mali cievnú mozgovú príhodu spôsobenú krvácaním do mozgu.

Neužívajte Possia, keď sa vás čokoľvek z vyššie uvedeného týka. Ak si nie ste istý, skôr ako začnete Possia užívať, porozprávajte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

### Upozornenia a opatrenia

Skôr ako začnete užívať Possia, poraďte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zubným lekárom:

- Ak je u vás riziko krvácania zvýšené z dôvodu:
  - nedávneho ťažkého zranenia,
  - nedávneho chirurgického zákroku (vrátane stomatologického),
  - máte stav, ktorý ovplyvňuje zrážanlivosť krvi,
  - nedávneho krvácania zo žalúdka alebo čreva (napr. pri žalúdočnom vrede alebo “polypoch” v hrubom čreve),
- Ak je u vás plánovaný chirurgický zákrok (vrátane stomatologického) kedykoľvek v priebehu užívania Possia. Je to z dôvodu zvýšeného rizika krvácania. Váš lekár môže chcieť, aby ste Possia 7 dní pred zákrokom vysadili.
- Ak máte abnormálne pomalý pulz (obvykle nižší ako 60 úderov za minútu) a nemáte zavedený prístroj, ktorý stimuluje vaše srdce (kardiostimulátor).
- Ak máte astmu alebo iné problémy s pľúcami alebo s dýchaním.
- Ak ste mali krvné testy, ktoré ukázali vyššie než zvyčajné množstvo kyseliny močovej.

Ak sa vás čokoľvek z vyššie uvedeného týka (alebo si nie ste istý), skôr ako začnete Possia užívať, porozprávajte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zubným lekárom.

### Deti a dospievajúci

Possia sa neodporúča podávať deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov.

### Iné lieky a Possia

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ešte iné lieky, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Týka sa to aj liekov, ktoré nie sú viazané na lekárske predpis, výživových doplnkov a liekov rastlinného pôvodu. Je to z dôvodu, že Possia môže mať vplyv na spôsob účinku niektorých liekov a niektoré lieky môžu mať vplyv na účinok Possia.

Informujte svojho lekára alebo lekárnika, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- viac ako 40 mg denne buď simvastatínu, alebo lovastatínu (lieky používané na liečbu vysokej hladiny cholesterolu),
- rifampicín (antibiotikum), fenytoín, karbamazepín a fenobarbital (používané na kontrolu záchvatov), dexametazón (používaný na liečbu zápalových a autoimunitných stavov), digoxín (používaný na liečbu srdcového zlyhania), cyklosporín (používaný na zvýšenie obranných mechanizmov vášho tela), chinidín a diltiazem (používané na liečbu abnormálneho srdcového rytmu), betablokátory a verapamil (používané na liečbu vysokého krvného tlaku).

Obzvlášť informujte svojho lekára alebo lekárnika, ak užívate liek, ktorý obsahuje ktorúkoľvek z nasledovných liečiv, ktoré zvyšujú riziko krvácania:

- “perorálne antikoagulanty” často označované ako “lieky na zriedenie krvi”, medzi ktoré patrí warfarín,
- nesteroidové protizápalové lieky (skratkou označené ako NSAID), ktoré sa často používajú na zmiernenie bolesti, napr. ako je ibuprofén a naproxen,

- selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (skrátene SSRI) užívané ako antidepresíva, ako sú paroxetín, sertralín a citalopram,
- ďalšie lieky, napr. ako je ketokonazol (používaný v liečbe plesňových ochorení), klaritromycín (používaný v liečbe bakteriálnych infekcií), nefozodon (antidepresívum), ritonavir a atazanavir (používané v liečbe HIV infekcie a AIDS), cisaprid (používaný v liečbe pálenia záhy), ergotamínové alkaloidy (používané v liečbe migrény a bolesti hlavy).

Informujte svojho lekára aj o tom, že vzhľadom na to, že užívate Possia, môže byť riziko krvácania zvýšené, ak vám lekár predpíše fibrinolytiká, často označované ako “lieky používané na rozpúšťanie krvných zrazenín”, ktoré zahŕňajú streptokinázu alebo alteplázu.

### **Užívanie Possia a jedlo, nápoje**

Possia môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

V prípade tehotenstva alebo možnosti otehotnenia sa užívanie Possia neodporúča. Počas užívania tohto lieku majú ženy používať spoľahlivé antikoncepcčné metódy na zabránenie otehotnenia.

Skôr ako začnete užívať Possia, povedzte svojmu lekárovi, ak dojčíte. Lekár s vami prediskutuje prínosy a riziká užívania Possia v takomto období.

Skôr ako v tehotenstve alebo počas dojčenia začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Je nepravdepodobné, že by Possia ovplyvňoval schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

## **3. Ako užívať Possia**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

### **Koľko lieku užiť**

- Počiatočná dávka predstavuje 2 tablety podané naraz (nárazová dávka 180 mg). Táto dávka sa vám zvyčajne podá v nemocnici.
- Po tejto počiatočnej dávke je zvyčajná dávka 1 tableta 90 mg dvakrát denne až do 12 mesiacov, pokiaľ lekár nerozhodne inak. Possia užívajte každý deň v približne rovnakom čase, napr. jednu tabletu ráno a jednu tabletu večer.

Lekár vám zvyčajne povie, aby ste užívali aj kyselinu acetylsalicylovú. Táto látka sa nachádza v mnohých liekoch určených na zabránenie tvorby zrazenín. Lekár určí, akú dávku máte užívať (zvyčajne v rozmedzí 75-150 mg denne).

### **Ako užívať Possia**

- Tabletú môžete užiť s jedlom alebo bez jedla.
- Ak sa pozriete na blister, môžete si overiť, kedy ste naposledy užili tabletu Possia. Je na ňom nakreslené slnko (pre rannú dávku) a mesiac (pre večernú dávku). Podľa tohoto zistíte, či ste dávku užili.

### **Ak užijete viac Possia, ako máte**

Ak užijete viac Possia, ako máte, vyhľadajte svojho lekára alebo bezodkladne choďte do nemocnice. Balenie lieku si vezmite so sebou. Môže vám hroziť zvýšené riziko krvácania.

### **Ak zabudnete užiť Possia**

- Ak zabudnete užiť dávku lieku, užite nasledujúcu dávku ako zvyčajne.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku (dve dávky v tom istom čase), aby ste nahradili vynechanú dávku.

### **Ak prestanete užívať Possia**

Neprestaňte užívať Possia skôr, ako sa poradíte so svojim lekárom. Possia užívajte pravidelne a tak dlho, ako vám to naordinoval lekár. Ak prestanete Possia užívať, môže sa zvýšiť riziko ďalšieho infarktu alebo cievnej mozgovej príhody alebo riziko úmrtia na srdcovocievne ochorenia.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť pri užívaní tohto lieku sú uvedené nižšie.

Frekvencia výskytu možných vedľajších účinkov je definovaná podľa nasledovnej klasifikácie: časté (postihujú 1 až 10 zo 100 pacientov), menej časté (postihujú 1 až 10 z 1 000 pacientov), zriedkavé (postihujú 1 až 10 z 10 000 pacientov).

**Okamžite vyhľadajte lekára, ak spozorujete niektorý z nasledovných príznakov – môžete potrebovať neodkladnú liečbu:**

- **Príznaky cievnej mozgovej príhody, akými sú:**
  - náhla strata citlivosti alebo svalová slabosť v oblasti ramien, nôh alebo tváre, najmä ak postihuje iba jednu stranu tela,
  - náhla zmätenosť, rečové problémy alebo ťažkosti s porozumením reči iných osôb,
  - náhle problémy s chôdzou alebo strata rovnováhy alebo koordinácie,
  - náhly závrat alebo silná bolesť hlavy bez známej príčiny,  
Tieto stavy sú príznakmi cievnej mozgovej príhody spôsobenej krvácaním do mozgu. Jej výskyt je menej častý.
- **Krvácanie** – určité druhy krvácania sú časté. Závažné krvácanie je však menej časté, ale môže byť život ohrozujúce. Môže dôjsť k zvýšenému krvácaniu rôzneho druhu, ako napr.:
  - krvácanie z nosa (časté),
  - krv v moči (menej časté),
  - čierna stolica alebo krv v stolici (časté),
  - krvácanie do oka (menej časté),
  - vykašliavanie krvi alebo vracanie krvi (menej časté),
  - krvácanie z pošvy väčšieho rozsahu alebo krvácanie objavujúce sa v čase mimo (menštruačného) krvácania (menej časté),
  - krvácanie po chirurgickom zákroku alebo krvácanie po porezaní alebo z rany, ktoré je väčšieho rozsahu ako za normálnych okolností (časté),
  - krvácanie zo sliznice žalúdka (vred) (menej časté),
  - krvácanie z ďasien (menej časté),
  - krv vo vašom uchu (zriedkavé),
  - vnútorné krvácanie (zriedkavé),
  - krvácanie do kĺbov spôsobujúce bolestivý opuch (zriedkavé).

**Poradte sa so svojim lekárom, ak zaznamenáte čokoľvek z nasledovného:**

- **Pocit dýchavičnosti** – je častý. Môže byť spôsobený vašim srdcovým ochorením alebo je z inej príčiny alebo môže byť vedľajším účinkom Possia. Ak máte pocit, že sa vám dýchavičnosť zhoršuje alebo pretrváva dlhý čas, povedzte to svojmu lekárovi. Lekár rozhodne, či si tento stav vyžaduje liečbu alebo ďalšie vyšetrenia.

### **Ďalšie možné vedľajšie účinky**

**Časté: (postihujú 1 až 10 zo 100 pacientov)**

- Krvné podliatiny



### **Menej časté (postihujú 1 až 10 z 1 000 pacientov)**

- Alergická reakcia - vyrážka, svrbenie alebo opuchnutá tvár, alebo opuchnuté pery/jazyk môžu byť príznakmi alergickej reakcie (pozri časť 2: Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Possia).
- Bolesť hlavy
- Pociťovanie závratu alebo točenia hlavy
- Bolesť brucha
- Hnačka alebo tráviace ťažkosti
- Nevoľnosť alebo vracanie
- Vyrážka
- Svrbenie
- Zápal sliznice žalúdka (gastritída)

### **Zriedkavé (postihujú 1 až 10 z 10 000 pacientov)**

- Zápcha
- Mravčenie
- Zmätenosť

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik, ale neprestaňte Possia užívať, kým ste s nimi nehovorili. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

## **5. Ako uchovávať Possia**

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a papierovej škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Possia obsahuje**

- Liečivo je tikagrelor. Každá filmom obalená tableta obsahuje 90 mg tikagreloru.
- Ďalšie zložky sú:  
*Jadro tablety:* manitol (E421), hydrogenfosforečnan vápenatý, sodná soľ karboxymetylškrobu, hydroxypropylcelulóza (E463), magnéziumstearát (E470b).

*Filmový obal tablety:* hypromelóza (E464), oxid titaničitý (E171), mastenec, polyetylén glykol 400 a žltý oxid železitý (E172).

### **Ako vyzerá Possia a obsah balenia**

Filmom obalená tableta (tableta): tablety sú okrúhle, obojstranne vypuklé, žlté, filmom obalené s označením "90" nad "T" na jednej strane.

Possia je dostupný :

- v štandardných blistroch (so symbolmi slnko/mesiac) v papierových škatuliach so 60 tabletami a 180 tabletami,
- v kalendárových blistroch (so symbolmi slnko/mesiac) v papierových škatuliach so 14 tabletami, 56 alebo 168 tabletami,
- v perforovaných blistroch v papierovej škatuli so 100 x 1 tabletami.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

## Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AstraZeneca AB  
S-151 85  
Södertälje  
Švédsko

Výrobca  
AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-151 85  
Södertälje  
Švédsko

Výrobca  
AstraZeneca UK Limited  
Silk Road Business Park  
Maccelsfield, Cheshire, SK10 2NA  
Veľká Británia

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

### **België/Belgique/Belgien**

NV AstraZeneca SA  
Tel: +32 2 370 48 11

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **България**

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

### **Magyarország**

AstraZeneca kft  
Tel.: + 36 23 517 300

### **Česká republika**

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

### **Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: + 356 2277 8000

### **Danmark**

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

### **Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

### **Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: + 49 41 03 7080

### **Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: + 47 21 00 64 00

### **Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 654 96 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**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: + 33 1 41 29 40 00

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

AstraZeneca S.p.A.  
Tel: + 39 02 980111

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
  
Tel: + 371 67377 100

**Lietuva**

UAB AstraZeneca  
Tel: +370 5 2660550

**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

**Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku su dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>