

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Possia 90 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 90 mg ticagrelor.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Runda, bikonvexa, gula tabletter märkta med "90" ovanför "T" på den ena sidan och omärkta på den andra.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Possia, givet tillsammans med acetylsalicylsyra (ASA), är indicerat för prevention av aterotrombotiska händelser hos vuxna patienter med akut kranskärslsjukdom (instabil angina, icke-ST-höjningsinfarkt [NSTEMI] eller ST-höjningsinfarkt [STEMI]) inklusive patienter som behandlas medicinskt och patienter som behandlas med perkutan koronarintervention (PCI) eller kranskärlskirurgi (CABG).

För ytterligare information, se avsnitt 5.1.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Behandling med Possia skall påbörjas med en laddningsdos på 180 mg (två tabletter på 90 mg) och därefter fortsätts med 90 mg två gånger dagligen.

Patienter som tar Possia skall även ta ASA dagligen, såvida detta ej är specifikt kontraindicerat. Efter en initial dos av ASA skall Possia användas tillsammans med en underhållsdos av ASA på 75-150 mg (se avsnitt 5.1).

Behandling rekommenderas i upp till 12 månader om inte utsättning av Possia är kliniskt indicerad (se avsnitt 5.1). Erfarenheten av längre behandling än 12 månader är begränsad.

Hos patienter med akut kranskärslsjukdom (synonymt med akut koronart syndrom [AKS]) skulle för tidig utsättning av trombocythämmande behandling, inklusive Possia, kunna leda till en förhöjd risk för kardiovaskulär död eller hjärtinfarkt till följd av patientens bakomliggande sjukdom. För tidigt avslutad behandling bör därför undvikas.

Avbrott i behandlingen bör också undvikas. Om en patient missar en dos Possia skall patienten endast ta en 90 mg-tablett (nästa dos) vid nästa ordinarie tillfälle.

Patienter som behandlas med klopidoogrel kan vid behov byta direkt till Possia (se avsnitt 5.1). Byten från prasugrel till Possia har inte studerats.

## Speciella populationer

### *Äldre patienter*

Ingen dosjustering krävs för äldre (se avsnitt 5.2).

### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Det finns ingen information angående behandling av patienter som står på njurdialys och därför rekommenderas inte Possia till dessa patienter.

### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Possia har ej studerats på patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion. Användning till patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

### *Pediatrika patienter*

Den godkända indikationen för vuxna med avseende på säkerhet och effekt för Possia har ännu inte fastställts för barn under 18 års ålder. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt 5.1 och 5.2).

## Administreringssätt

För oral användning. Possia kan administreras med eller utan mat.

## **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se avsnitt 4.8).
- Aktiv patologisk blödning.
- Tidigare genomgången intrakraniell blödning (se avsnitt 4.8).
- Måttligt till svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2).
- Samtidig administrering av ticagrelor och starka CYP3A4-hämmare (till exempel ketokonazol, klaritromycin, nefazodon, ritonavir och atazanavir) är kontraindicerat, eftersom samtidig administrering kan leda till en avsevärd ökning av exponeringen för ticagrelor (se avsnitt 4.4 och 4.5).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Blödningsrisk

I den pivotala fas-3-studien PLATO ([PLATelet Inhibition and Patient Outcomes], 18 624 patienter) omfattade nyckelkriterierna för exklusion en förhöjd risk för blödning, kliniskt betydelsefull trombocytopeni eller anemi, tidigare intrakraniell blödning, gastrointestinal blödning under de senaste 6 månaderna eller större kirurgiskt ingrepp under de senaste 30 dagarna. Patienter med akut kranskärlssjukdom behandlade med Possia och ASA uppvisade en förhöjd risk för icke-CABG-relaterad större blödning och även mer generellt för blödningar som krävde läkarvård, det vill säga PLATO-definierade större + mindre blödningar, men inte fatala eller livshotande blödningar (se avsnitt 4.8).

Därför skall användning av Possia till patienter med känd förhöjd blödningsrisk vägas mot nyttan i termer av prevention av aterotrombotiska händelser. Om Possia är kliniskt indicerat skall det användas med försiktighet till följande patientgrupper:

- Patienter med benägenhet för blödning (till exempel på grund av nyligen genomgången trauma, nyligen genomgången kirurgiskt ingrepp, koagulationsrubbningar, aktiv eller nyligen aktiv gastrointestinal blödning). Användning av Possia är kontraindicerad till patienter med aktiv patologisk blödning, till dem med en tidigare genomgången intrakraniell blödning och till patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).
- Patienter med samtidig administrering av läkemedel som kan ge en förhöjd blödningsrisk (till exempel ickesteroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs), orala antikoagulantia och/eller fibrinolytika) inom 24 timmar från administreringen av Possia.

Det finns inga data för Possia med avseende på den hemostatiska nyttan av trombocyttransfusioner; cirkulerande Possia kan eventuellt hämma transfunderade trombocyter. Eftersom samtidig administrering av Possia och desmopressin ej reducerade blödningstiden, är det ej sannolikt att desmopressin är effektivt för hantering av kliniska blödningshändelser (se avsnitt 4.5).

Antifibrinolytiska läkemedel (aminokapronsyra eller tranexamsyra) och/eller rekombinant faktor VIIa kan eventuellt öka hemostasen. Possia kan sättas in på nytt när blödningsorsaken har identifierats och bringats under kontroll.

#### Kirurgiska ingrepp

Patienterna skall rådas att informera läkare och tandläkare om att de står på Possia innan något ingrepp bokas in och innan något nytt läkemedel tas i användning.

Patienter i PLATO-studien som genomgick kranskärlskirurgi och som behandlades med Possia hade fler blödningar än patienter som behandlades med klopidogrel när läkemedlet sattes ut inom 1 dag före ingreppet men hade en likartad frekvens av större blödningar jämfört med klopidogrel när behandlingen sattes ut 2 eller flera dagar före ingreppet (se avsnitt 4.8). Om en patient skall genomgå elektiv kirurgi och den trombocythämmande effekten ej är önskvärt, skall Possia sättas ut 7 dagar före ingreppet (se avsnitt 5.1).

#### Patienter med risk för bradykardi

Till följd av observationer av mestadels asymptomatiska ventrikulära pauser i en tidigare klinisk studie uteslöts patienter med förhöjd risk för bradykardi (till exempel patienter utan pacemaker som har sjuk sinusknuta, AV-block II eller III eller bradykardiorelaterad synkope) från den huvudstudie (PLATO-studien) som utvärderade säkerhet och effekt för Possia. Med tanke på den begränsade kliniska erfarenheten ska Possia därför användas med försiktighet till dessa patienter, (se avsnitt 5.1).

Dessutom bör försiktighet iaktas vid samtidig administrering av Possia och läkemedel som är kända för att inducera bradykardi. Någon evidens för kliniskt signifikanta biverkningar observerades dock ej i PLATO-studien efter samtidig administrering av ett eller flera läkemedel som är kända för att inducera bradykardi (till exempel 96 %  $\beta$ -blockerare, 33 % kalciumkanalblockerarna diltiazem och verapamil och 4 % digoxin) (se avsnitt 4.5).

Under Holter-substudien i PLATO fick fler patienter ventrikulära pauser  $\geq 3$  sekunder med ticagrelor än med klopidogrel under den akuta fasen av deras AKS. Ökningen av Holter-detekterade ventrikulära pauser med ticagrelor var högre hos patienter med kronisk hjärtsvikt än i den totala studiepopulationen under den akuta fasen av AKS, men inte efter en månad med ticagrelor eller jämfört med klopidogrel. Det fanns inga negativa kliniska konsekvenser förenade med denna obalans (inklusive synkope och pacemakerinsättning) i denna patientpopulation (se avsnitt 5.1).

#### Dyspné

Dyspné rapporterades av 13,8 % av patienterna som behandlades med Possia och av 7,8 % av patienterna som behandlades med klopidogrel. Hos 2,2 % av patienterna bedömde prövarna att det fanns ett orsakssamband mellan dyspnén och behandlingen med Possia. Dyspnén är vanligen av lätt till måttlig intensitet och ger ofta med sig utan att det krävs någon utsättning av behandlingen. Patienter med astma/kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) kan ha en förhöjd absolut risk för dyspné vid behandling med Possia (se avsnitt 4.8). Ticagrelor skall användas med försiktighet till patienter med astma och/eller KOL i anamnesen. Mekanismen har inte klargjorts. Om en patient rapporterar ny, långvarig eller förvärrad dyspné skall detta utredas fullständigt och om behandlingen med Possia inte tolereras skall den avbrytas.

#### Förhöjda kreatinivärden

Kreatinivärdena kan stiga under behandling med Possia (se avsnitt 4.8). Mekanismen har inte klargjorts. Njurfunktionen skall kontrolleras efter en månad och därefter rutinmässigt i enlighet med klinisk praxis, varvid speciell uppmärksamhet skall ges till patienter  $\geq 75$  år, patienter med

måttligt/svårt nedsatt njurfunktion och de som får samtidig behandling med en angiotensinreceptorblockerare (ARB).

#### Förhöjda urinsyravärden

I PLATO-studien löpte patienter som stod på ticagrelor en högre risk för hyperurikemi än de patienter som fick klopido­grel (se avsnitt 4.8). Försiktighet bör iakt­tas vid administrering av ticagrelor till patienter med hyperurikemi eller giktart­rit i anamnesen. Som en försiktighetsåtgärd avrådes användning av ticagrelor till patienter med urinsyranefropati.

#### Övrigt

Baserat på ett samband som observerades i PLATO-studien mellan underhållsdosen av ASA och den relativa effekten av ticagrelor jämfört med klopido­grel, rekommenderas ej samtidig administrering av Possia och en hög underhållsdos av ASA (> 300 mg) (se avsnitt 5.1).

Samtidig administrering av Possia och starka CYP3A4-hämmare (till exempel ketokonazol, klaritromycin, nefazodon, ritonavir och atazanavir) är kontraindicerad (se avsnitt 4.3 och 4.5). Samtidig administrering kan leda till en avsevärd ökning av Possia-exponeringen (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av ticagrelor och starka CYP3A4-inducerare (till exempel rifampicin, dexametason, fenytoin, karbamazepin och fenobarbital) avrådes, eftersom samtidig administrering kan leda till en minskning av exponeringen för och effekten av ticagrelor (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av Possia och CYP3A4-substrat med smala terapeutiska index (det vill säga cisaprid och ergotalkaloider) rekommenderas ej, eftersom ticagrelor kan öka exponeringen för dessa läkemedel (se avsnitt 4.5). Användning av Possia i kombination med doser av simvastatin eller lovastatin över 40 mg rekommenderas ej (se avsnitt 4.5).

Noggrann klinisk och laboriemässig uppföljning rekommenderas när digoxin ges samtidigt med Possia (se avsnitt 4.5).

Det finns inga tillgängliga data för samtidig användning av Possia och potenta P-glykoproteinhämmare (P-gp-hämmare) (till exempel verapamil, kinidin, cyklosporin) som eventuellt kan öka ticagrelor-exponeringen. Om kombinationen inte kan undvikas, skall den samtidiga användningen ske med försiktighet (se avsnitt 4.5).

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Ticagrelor är primärt ett CYP3A4-substrat och en svag CYP3A4-hämmare. Ticagrelor är även ett P-gp-substrat och en svag P-gp-hämmare och kan öka exponeringen för P-gp-substrat.

#### Effekter av andra läkemedel på Possia

##### *Läkemedel som metaboliseras av CYP3A4 CYP3A4-hämmare*

- Starka CYP3A4-hämmare – Samtidig administrering av ketokonazol och ticagrelor ökade  $C_{max}$  och AUC för ticagrelor med faktor 2,4 respektive 7,3.  $C_{max}$  och AUC för den aktiva metaboliten reducerades med 89 % respektive 56 %. Andra starka CYP3A4-hämmare (klaritromycin, nefazodon, ritonavir och atazanavir) förväntas ha liknande effekter, och samtidig användning av dessa med Possia är kontraindicerad (se avsnitt 4.3 och 4.4).
- Måttliga CYP3A4-hämmare – Samtidig administrering av diltiazem och ticagrelor ökade  $C_{max}$  för ticagrelor med 69 % och AUC med faktor 2,7 och sänkte  $C_{max}$  för den aktiva metaboliten med 38 % medan AUC var oförändrad. Ticagrelor hade ingen effekt på plasmanivåerna av diltiazem. Övriga måttliga CYP3A4-hämmare (till exempel amprenavir, aprepitant, erytromycin och flukonazol) förväntas ha en liknande effekt och kan således administreras tillsammans med Possia.

### *CYP3A4-inducerare*

Samtidig administrering av rifampicin och ticagrelor sänkte  $C_{max}$  och AUC för ticagrelor med 73 % respektive 86 %.  $C_{max}$  för den aktiva metaboliten var oförändrad medan AUC sänktes med 46 %. Övriga CYP3A-inducerare (till exempel dexametason, fenytoin, karbamazepin och fenobarbital) förväntas minska exponeringen för Possia. Samtidig administrering av ticagrelor och potenta CYP3A-inducerare kan minska exponering och effekt av ticagrelor (se avsnitt 4.4).

### *Övriga läkemedel*

Klinisk-farmakologiska interaktionsstudier har visat att samtidig administrering av ticagrelor och heparin, enoxaparin och ASA eller desmopressin inte hade någon effekt på farmakokinetiken för ticagrelor eller den aktiva metaboliten eller på den ADP-inducerade trombocyttaggregationen jämfört med enbart ticagrelor. Om de är kliniskt indicerade skall läkemedel som påverkar hemostasen användas med försiktighet i kombination med Possia (se avsnitt 4.4).

Det finns inga tillgängliga data för samtidig användning av Possia och potenta P-gp-hämmare (till exempel verapamil, kinidin, cyklosporin) som eventuellt kan öka ticagrelor-exponeringen. Om de är kliniskt indicerade, skall den simultiga användningen ske med försiktighet (se avsnitt 4.4).

### Effekter av Possia på andra läkemedel

#### *Läkemedel som metaboliseras av CYP3A4*

- *Simvastatin* – Samtidig administrering av ticagrelor och simvastatin ökade  $C_{max}$  för simvastatin med 81 % och AUC med 56 % och ökade  $C_{max}$  för simvastatinsyra med 64 % och AUC med 52 %, med ökning för vissa individer med en faktor 2 till 3. Samtidig administrering av ticagrelor och simvastatindoser överstigande 40 mg dagligen skulle kunna ge simvastatinbiverkningar och måste vägas mot den potentiella nyttan. Simvastatin hade ingen effekt på plasmanivåerna av ticagrelor. Possia kan eventuellt ha liknande effekt på lovastatin. Användning av Possia i kombination med doser av simvastatin eller lovastatin över 40 mg rekommenderas ej (se avsnitt 4.4).
- *Atorvastatin* – Samtidig administrering av atorvastatin och ticagrelor ökade  $C_{max}$  för atorvastatinsyra med 23 % och AUC med 36 %. Liknande höjningar av AUC och  $C_{max}$  observerades för alla atorvastatinsyrametaboliter. Höjningarna betraktas ej som kliniskt signifikanta.
- En liknande effekt på andra statiner som metaboliseras av CYP3A4 kan inte uteslutas. Patienter i PLATO-studien som behandlades med ticagrelor tog en rad olika statiner, utan några bekymmer för någon koppling till statinsäkerheten bland de 93 % av PLATO-kohorten som tog dessa läkemedel.

Ticagrelor är en svag CYP3A4-hämmare. Samtidig administrering av Possia och CYP3A4-substrat med smala terapeutiska index (det vill säga cisaprid eller ergotalkaloider) rekommenderas ej, eftersom ticagrelor kan öka exponeringen av dessa läkemedel (se avsnitt 4.4).

#### *Läkemedel som metaboliseras av CYP2C9*

Samtidig administrering av Possia och tolbutamid ledde ej till några förändringar i plasmanivåerna av något av läkemedlen, vilket tyder på att ticagrelor ej är en CYP2C9-hämmare och att det inte är troligt att det skulle påverka den CYP2C9-medierade metaboliseringen av läkemedel som warfarin och tolbutamid.

#### *Orala antikonceptionsmedel*

Samtidig administrering av Possia och levonorgestrel och etinylöstradiol ökade exponeringen för etinylöstradiol med cirka 20 % men påverkade ej farmakokinetiken för levonorgestrel. Ingen kliniskt relevant påverkan på effekten av orala antikonceptionsmedel förväntas när levonorgestrel och etinylöstradiol administreras samtidigt med Possia.

*P-glykoprotein (P-gp)-substrat (inklusive digoxin, cyklosporin)*

Samtidig administrering av Possia ökade  $C_{max}$  för digoxin med 75 % och AUC med 28 %.

Medeldalnivåerna av digoxin ökade cirka 30 % vid samtidig administrering med ticagrelor, med vissa enskilda maximala ökningar upp till faktor 2. I närvaro av digoxin påverkades inte  $C_{max}$  och AUC för ticagrelor och dess aktiva metabolit. Därför rekommenderas lämplig klinisk övervakning och/eller laboratorieövervakning när man ger P-gp-beroende läkemedel med smalt terapeutiskt index, såsom digoxin eller cyklosporin, samtidigt med Possia (se avsnitt 4.4).

*Andra samtidigt administrerade läkemedel*

*Läkemedel kända för att inducera bradykardi*

Till följd av observationer av mestadels asymptomatiska ventrikulära pauser och bradykardi bör försiktighet iakttas vid samtidig administrering av Possia och läkemedel som är kända att inducera bradykardi (se avsnitt 4.4). Någon evidens för kliniskt signifikanta biverkningar observerades dock ej i PLATO-studien efter samtidig administrering av ett eller flera läkemedel som är kända att inducera bradykardi (till exempel 96 % betablockerare, 33 % kalciumkanalblockerarna diltiazem och verapamil och 4 % digoxin).

I PLATO-studien administrerades Possia ofta tillsammans med ASA, protonpumpshämmare, statiner, betablockerare, ACE-hämmare och angiotensinreceptorblockerare alltefter behov mot olika samtidiga sjukdomstillstånd under lång tid, och även heparin, lågmolekylärt heparin och intravenösa GpIIb/IIIa-hämmare under korta behandlingstider (se avsnitt 5.1). Inga evidens för kliniskt signifikanta negativa interaktioner observerades med dessa läkemedel.

Samtidig administrering av Possia och heparin, enoxaparin eller desmopressin hade ingen effekt på aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT), aktiverad koagulationstid (ACT) eller faktor Xa-analyser. På grund av potentiella farmakodynamiska interaktioner skall emellertid försiktighet iakttas vid samtidig administrering av Possia och läkemedel kända för att påverka hemostasen (se avsnitt 4.4).

Till följd av rapporter om kutana blödningsrubbningsar med selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) (till exempel paroxetin, sertralin och citalopram) rekommenderas försiktighet vid administrering av SSRI tillsammans med Possia eftersom detta kan öka blödningsrisken.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Fertila kvinnor

Kvinnor i fertil ålder skall använda adekvat preventivmetod för att undvika graviditet under behandling med Possia.

##### Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av ticagrelor i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Possia rekommenderas inte under graviditet.

##### Amning

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att ticagrelor och dess aktiva metaboliter utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3). En risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Possia efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

##### Fertilitet

Ticagrelor saknade effekt på fertiliteten hos han- och hondjur (se avsnitt 5.3).

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier har utförts. Possia förväntas ha ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för Possia för patienter med akut kranskärlssjukdom (instabil angina, icke-ST-höjningsinfarkt eller ST-höjningsinfarkt) utvärderades i den pivotala fas 3-studien PLATO (18 624 patienter), som jämförde patienter som behandlades med Possia (en laddningsdos på 180 mg och en underhållsdos på 90 mg två gånger dagligen) med patienter som behandlades med klopidogrel (en laddningsdos på 300-600 mg och en underhållsdos på 75 mg en gång dagligen), båda givna i kombination med ASA och annan standardbehandling.

De vanligaste rapporterade biverkningarna hos patienter behandlade med ticagrelor var dyspné, kontusioner och epistaxis, och dessa biverkningar uppträdde i högre frekvens än i gruppen behandlad med klopidogrel.

### Sammanfattning av biverkningarna i tabellform

Följande biverkningar har identifierats efter studier på Possia (Tabell 1).

Biverkningarna klassificeras efter frekvens och efter organsystemklass. Frekvenskategorierna är definierade enligt följande konventioner: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<b>Tabell 1 – Biverkningar efter frekvens och organsystemklass</b>		
<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Sällsynta</b>
<b>Organsystem</b>		
<i>Metabolism och nutrition</i>		
		Hyperurikemi <sup>a</sup>
<i>Psykiska störningar</i>		
		Förvirring
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		
	Intrakraniell blödning <sup>b</sup> , yrsel, huvudvärk	Parestesier
<i>Ögon</i>		
	Ögonblödning (intraokulär, konjunktival, retinal)	
<i>Öron och balansorgan</i>		
		Öronblödning, vertigo
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>		
Dyspné <sup>c</sup> , epistaxis	Hemoptys	
<i>Magtarmkanalen</i>		
Gastrointestinal blödning <sup>d</sup>	Hematemes, gastrointestinal ulcusblödning <sup>e</sup> , hemorrojdblödning, gastrit, oral blödning (inklusive tandkötsblödning), kräkningar, diarré, buksmärta, illamående, dyspepsi	Retroperitoneal blödning, förstoppning
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		
Subkutan blödning eller hudblödning <sup>f</sup> , blåmärken <sup>g</sup>	Hudutslag, pruritus	
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>		
		Hemartros <sup>#</sup>
<i>Njurar och urinvägar</i>		
	Urinvägsblödning <sup>h</sup>	



Tabell 1 – Biverkningar efter frekvens och organsystemklass		
Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>		
	Vaginal blödning (inklusive metrorragi)	
<i>Undersökningar</i>		
		Förhöjt blodkreatinin
<i>Skador och förgifningar och behandlingskomplikationer</i>		
Blödning på ingreppsställe <sup>1</sup>	Blödning efter ingrepp, blödning	Sårblödning, traumatisk blödning
<i>Immunsystemet</i>		
	Överkänslighet inklusive angioödem	

Flera relaterade biverkningsbeteckningar har grupperats tillsammans i tabellen och inkluderar de medicinska begrepp som beskrivs nedan:

- <sup>a</sup> Hyperurikemi, förhöjt urinsyravärde i blodet
- <sup>b</sup> Hjärnblödning, intrakraniell blödning, hemorragisk stroke,
- <sup>c</sup> Dyspné, ansträngningsdyspné, vilodyspné, nattlig dyspné
- <sup>d</sup> Gastrointestinal blödning, rektal blödning, intestinal blödning, melena, ockult blod
- <sup>e</sup> Gastrointestinal ulcusblödning, blödning från gastrointestinalt sår, blödande duodenalsår, blödande peptiskt sår
- <sup>f</sup> Subkutan hematom, hudblödning, subkutan blödning, petekier
- <sup>g</sup> Kontusion, hematom, ekkymos, ökad benägenhet för blåmärken, traumatiskt hematom
- <sup>h</sup> Hematuri, blod i urinen, urinvägsblödning
- <sup>i</sup> Blödning vid kärlpunktionsställe, hematom vid kärlpunktionsställe, blödning vid injektionsställe, blödning vid punktionsställe, blödning vid kateterställe
- <sup>#</sup> Det fanns inga rapporterade biverkningar i form av hematros i ticagrelor-armen (n=9 235) i PLATO-studien; frekvensen har beräknats baserat på den övre gränsen för det 95-procentiga konfidensintervallet för punkttestimatet (baserat på 3/X, där X står för storleken på det totala provet t.ex. 9 235). Detta beräknas som 3/9 235 vilket överensstämmer med frekvenskategorin ”sällsynta”

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### Blödning

Det totala utfallet av blödningsfrekvenser i PLATO-studien visas i Tabell 2.

Tabell 2 – Kaplan-Meier skattning av blödningsfrekvenser efter behandling

	Possia (%/år) N=9 235	Klopidogrel (%/år) N=9 186	P
PLATO totalt större	11,6	11,2	0,4336
PLATO större fatala/livshotande	5,8	5,8	0,6988
Icke-CABG-relaterad PLATO större	4,5	3,8	0,0264
Icke-procedurrelaterad PLATO större	3,1	2,3	0,0058
PLATO totalt större + mindre	16,1	14,6	0,0084
Icke-procedurrelaterad PLATO större + mindre	5,9	4,3	<0,0001
TIMI-definierad större	7,9	7,7	0,5669
TIMI-definierad större + mindre	11,4	10,9	0,3272

#### Definitioner av blödningskategorier:

**Större fatal/livshotande blödning:** Kliniskt påtaglig med en sänkning av hemoglobin på >50 g/l eller transfusion av ≥4 erytrocytenheter; eller fatal; eller intrakraniell; eller intraperikardiell med hjärttamponad; eller med hypovolemisk chock eller svår hypotoni som kräver blodtryckshöjande medel eller kirurgi.

**Större annan:** Kliniskt påtaglig med en sänkning av hemoglobin på 30-50 g/l eller transfusion av 2-3 erytrocytenheter; eller signifikant funktionsnedsättning.

**Mindre blödning:** Medicinsk intervention krävs för att stoppa eller behandla blödning.

**TIMI större-blödning:** Kliniskt påtaglig med en sänkning av hemoglobin på >50 g/l eller intrakraniell blödning.

**TIMI mindre-blödning:** Kliniskt påtaglig med en sänkning av hemoglobin på 30-50 g/l.

Possia och klopidogrel skilde sig inte i fråga om frekvenser för PLATO större fatal/livshotande blödning, PLATO total större-blödning, TIMI större-blödning eller TIMI mindre-blödning (tabell 2). Det förekom dock fler PLATO kombinerade större + mindre-blödningar med ticagrelor jämfört med klopidogrel. Få patienter i PLATO hade fatala blödningar: 20 (0,2 %) för ticagrelor och 23 (0,3 %) för klopidogrel (se avsnitt 4.4).

Varken ålder, kön, vikt, ras, geografisk region, samtidiga sjukdomstillstånd, samtidig behandling eller sjukdomshistoria, inklusive en tidigare stroke eller transient ischemisk attack, gav någon prediktion av vare sig total blödning eller PLATO-definerad icke-procedurrelaterad större blödning. Således identifierades ej någon speciell riskgrupp för någon undergrupp av blödningar.

*CABG-relaterad blödning:* I PLATO fick 42 % av de 1 584 patienter (12 % av kohorten) som genomgick kranskärlskirurgi en PLATO större fatal/livshotande blödning utan någon skillnad mellan behandlingsgrupperna. Fatal CABG-blödning förekom hos 6 patienter i varje behandlingsgrupp (se avsnitt 4.4).

*Icke-CABG-relaterad blödning och icke-procedurrelaterad blödning:* Possia och klopidogrel skilde sig inte i fråga om PLATO-definerad icke-CABG större fatal/livshotande blödning, men PLATO-definerad total större-blödning, TIMI större och TIMI större + mindre-blödning var vanligare med ticagrelor. När alla procedurrelaterade blödningar togs bort förekom det på likartat sätt fler blödningar med ticagrelor än med klopidogrel (tabell 2). Utsättning av behandlingen på grund av icke-procedurrelaterad blödning var vanligare för ticagrelor (2,9 %) än för klopidogrel (1,2 %;  $p < 0,001$ ).

*Intrakraniell blödning:* Det förekom fler icke-procedurrelaterade intrakraniella blödningar med ticagrelor ( $n=27$  blödningar hos 26 patienter, 0,3 %) än med klopidogrel ( $n=14$  blödningar, 0,2 %), av vilka 11 blödningar med ticagrelor och 1 med klopidogrel var fatala. Det förelåg ingen skillnad i det totala antalet fatala blödningar.

#### *Dyspné*

Dyspné, en känsla av andnöd, rapporteras av patienter som behandlas med Possia. Biverkningar av dyspnétyp (dyspné, vilodyspné, ansträngningsdyspné, paroxysmal nattlig dyspné och nattlig dyspné) rapporterades sammanlagt av 13,8 % av patienterna som behandlades med ticagrelor och av 7,8 % av patienterna som behandlades med klopidogrel. Prövarna i PLATO-studien bedömde att dyspnén hade ett orsakssamband med behandlingen hos 2,2 % av patienterna som tog ticagrelor och 0,6 % av dem som tog klopidogrel och få dyspnésymtom var allvarliga (0,14 % ticagrelor; 0,02 % klopidogrel) (se avsnitt 4.4). De flesta dyspnésymtomen var av lätt till måttlig intensitet, och de flesta rapporterades som en enstaka episod tidigt efter det att behandlingen hade inletts.

Jämfört med klopidogrel kan patienter med astma/KOL som behandlas med ticagrelor ha en förhöjd risk för icke allvarlig dyspné (3,29 % ticagrelor jämfört med 0,53 % klopidogrel) och allvarlig dyspné (0,38 % ticagrelor jämfört med 0,00 % klopidogrel). I absoluta termer var denna risk högre än i den totala PLATO-populationen. Ticagrelor skall användas med försiktighet till patienter med astma och/eller KOL i anamnesen (se avsnitt 4.4).

Cirka 30 % av episoderna gav med sig inom 7 dagar. PLATO inkluderade patienter med hjärtsvikt, KOL eller astma vid baseline; det var mer sannolikt att dessa patienter, samt äldre, rapporterade dyspné. För Possia avbröt 0,9 % av patienterna behandlingen med studieläkemedlet på grund av dyspné jämfört med 0,1 % av dem som tog klopidogrel. Den högre incidensen av dyspné med Possia är inte förenad med nytutvecklad eller försämrad hjärt- eller lungsjukdom (se avsnitt 4.4). Possia påverkar inte lungfunktionstester.

#### *Undersökningar*

*Kreatininförhöjningar:* I PLATO ökade koncentrationen av kreatinin i serum signifikant med > 30 % hos 25,5 % av patienterna som fick ticagrelor jämfört med 21,3 % av patienterna som fick klopidogrel och med >50 % hos 8,3 % av patienterna som fick ticagrelor jämfört med 6,7 % av

patienterna som fick klopidogrel. Kreatininförhöjningar på > 50 % var mer uttalade hos patienter > 75 år (ticagrelor 13,6 % jämfört med klopidogrel 8,8 %), hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion vid baseline (ticagrelor 17,8 % jämfört med klopidogrel 12,5 %) och hos patienter som samtidigt erhöll behandling med angiotensinreceptorblockerare (ticagrelor 11,2 % jämfört med klopidogrel 7,1 %). I dessa undergrupper var de njurrelaterade allvarliga biverkningarna och de biverkningar som ledde till utsättning av studieläkemedlet jämförbara mellan behandlingsgrupperna. Det totala antalet rapporterade njurbiverkningar var 4,9 % för ticagrelor jämfört med 3,8 % för klopidogrel. Dock rapporterade en jämförbar procentandel av patienterna händelser som av prövarna bedömdes ha ett orsakssamband med behandlingen: 54 (0,6 %) för ticagrelor och 43 (0,5 %) för klopidogrel.

Urinsyraförhöjningar: I PLATO steg urinsyrakoncentrationen i serum över den övre normalgränsen hos 22 % av patienterna som behandlades med ticagrelor jämfört med 13 % av patienterna som fick klopidogrel. Medelkoncentrationen av urinsyra i serum ökade cirka 15 % med ticagrelor jämfört med cirka 7,5 % med klopidogrel och sjönk, efter det att behandlingen hade avbrutits, till cirka 7 % med ticagrelor, men utan att någon sänkning observerades för klopidogrel. De rapporterade hyperurikemibiverkningarna var 0,5 % för ticagrelor jämfört med 0,2 % för klopidogrel. Prövarna bedömde att det fanns ett orsakssamband mellan hyperurikemibiverkningarna i 0,05 % av fallen för ticagrelor jämfört med 0,02 % för klopidogrel. För giktartit var de rapporterade biverkningarna 0,2 % för ticagrelor jämfört med 0,1 % för klopidogrel. Ingen av dessa biverkningar bedömdes av prövarna ha något orsakssamband.

#### 4.9 Överdoser

Ticagrelor tolereras väl i enstaka doser på upp till 900 mg. Gastrointestinal toxicitet var dosbegränsande i en studie med enstaka ökande doser. Andra kliniskt betydelsefulla biverkningar som kan förekomma vid överdosering innefattar dyspné och ventrikulära pauser (se avsnitt 4.8).

I händelse av överdosering skall patienten observeras med avseende på dessa potentiella biverkningar och EKG-övervakning övervägas.

Det finns för närvarande ingen känd antidot för att upphäva effekterna av Possia, och läkemedlet förväntas ej vara dialyserbart (se avsnitt 4.4). Behandling av överdosering bör följa vanlig lokal medicinsk praxis. Den förväntade effekten av alltför hög dosering av Possia är en förlängd varaktighet för den blödningsrisk som är förenad med trombocythämning. Om blödning uppträder skall lämpliga understödande åtgärder vidtas.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: trombocyttaggregationshämmande medel, exklusive heparin, ATC-kod: B01AC24

#### Verkningsmekanism

Possia innehåller ticagrelor, som ingår i den kemiska klassen cyklopentyltriazolopyrimidiner (CPTP) och är en selektiv adenosindifosfat- (ADP-)receptorantagonist som verkar på ADP-receptorn P2Y<sub>12</sub> och kan förhindra ADP-medierad trombocytaktivering och aggregation. Ticagrelor är aktivt vid oral administrering och interagerar reversibelt med ADP-receptorn P2Y<sub>12</sub> på trombocyter. Ticagrelor interagerar inte med det ADP-bindande stället i sig, utan interagerar med ADP-receptorn P2Y<sub>12</sub> på trombocyterna så att signaltransduktion förhindras.

#### Farmakodynamiska effekter

##### *Insättning av farmakologisk effekt*

Hos patienter med stabil kranskärslsjukdom som står på ASA uppvisar ticagrelor ett snabbt anslag för den farmakologiska effekten, vilket visas av ett medelvärde för hämningen av trombocyttaggregationen (IPA) för ticagrelor på cirka 41 % 0,5 timmar efter en laddningsdos på 180 mg, med en maximal IPA-

effekt på 89 % 2-4 timmar efter administrering, och effekten bibehålls mellan 2 till 8 timmar. 90 % av patienterna hade en slutlig IPA > 70 % 2 timmar efter administrering.

#### *Avtagande av farmakologisk effekt*

Om kranskärlskirurgi (CABG) planeras är blödningsrisken för ticagrelor förhöjd jämfört med klopidogrel om läkemedlet sätts ut inom mindre än 96 timmar före ingreppet.

#### *Information om byte av läkemedel*

Byte från klopidogrel till ticagrelor leder till en absolut IPA-ökning på 26,4 % och byte från ticagrelor till klopidogrel leder till en absolut IPA-minskning på 24,5 %. Patienterna kan byta från klopidogrel till ticagrelor utan något avbrott i den trombocythämmande effekten (se avsnitt 4.2).

#### Klinisk effekt och säkerhet

PLATO-studien omfattade 18 624 patienter som sökte inom 24 timmar från debut av symtom på instabil angina, icke-ST-höjningsinfarkt eller ST-höjningsinfarkt, och behandlades initialt medicinskt eller med PCI eller med kranskärlskirurgi (se avsnitt 4.1).

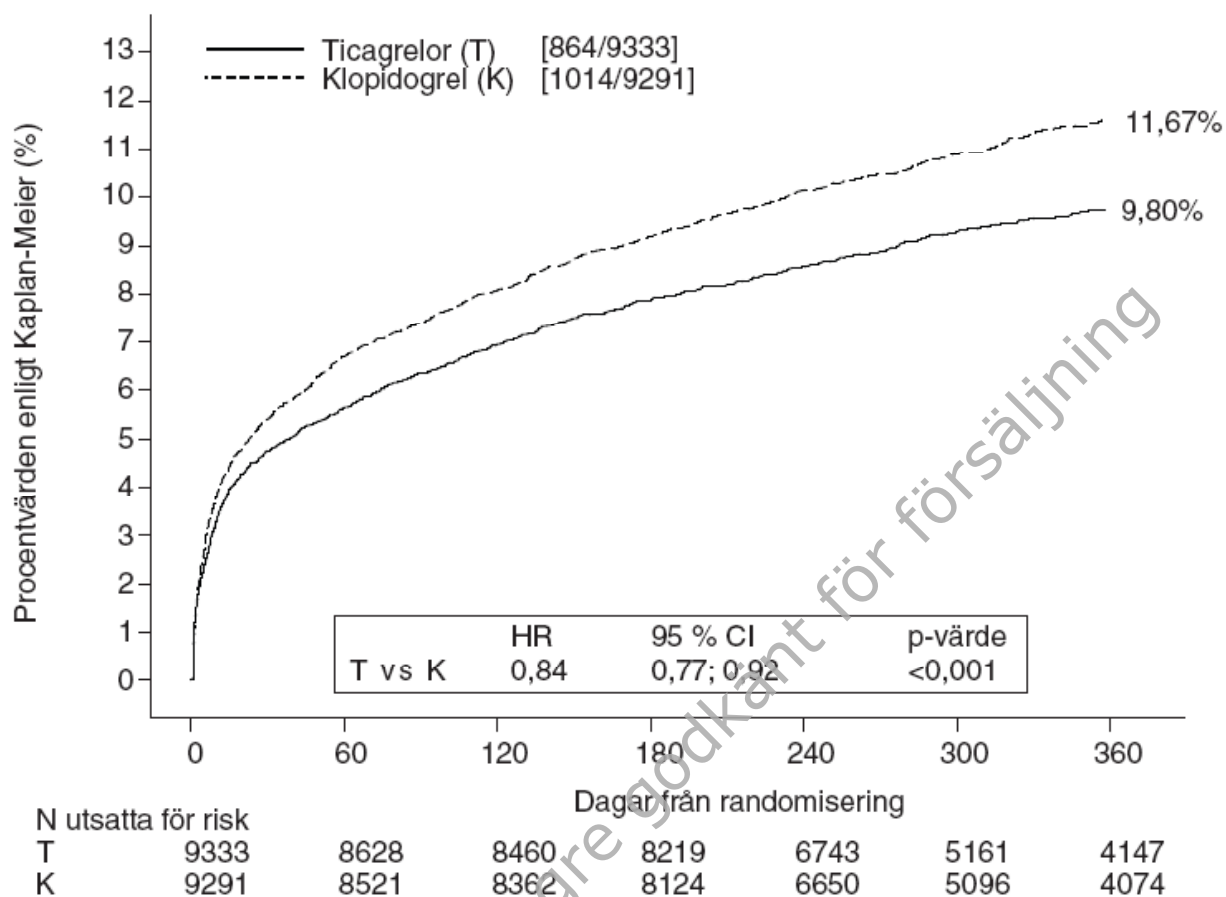
Tillsammans med daglig basal ASA behandling visade sig ticagrelor 90 mg två gånger dagligen vara överlägset 75 mg klopidogrel dagligen för att förhindra det sammansatta effektmåttet bestående av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke, varvid skillnaden utgjordes av kardiovaskulär död och hjärtinfarkt. Patienterna erhöll en laddningsdos på 300 mg klopidogrel (eventuellt 600 mg om de genomgått PCI) eller 180 mg ticagrelor.

Resultatet visade sig tidigt (absolut riskreduktion [ARR] 0,6 % och relativ riskreduktion [RRR] 12 % efter 30 dagar), med en konstant behandlingseffekt under hela tolv månadersperioden som gav en ARR på 1,9 % per år med en RRR på 16 %. Detta tyder på att det är lämpligt att behandla patienterna med ticagrelor i upp till 12 månader (se avsnitt 4.2). Behandling av 54 patienter med akut kranskärlssjukdom med ticagrelor i stället för klopidogrel förhindrar 1 aterotrombotisk händelse; behandling av 91 förhindrar 1 kardiovaskulär död (se Figur 1 och Tabell 3).

Behandlingseffekten av ticagrelor jämfört med klopidogrel visar sig vara konsekvent i många undergrupper, inbegripet vikt; kön; diabetes mellitus, transient ischemisk attack eller icke hemorragisk stroke eller revaskularisering i anamnesen, varvid samtidig behandling inbegriper hepariner, GpIIb/IIIa-hämmare och protonpumpshämmare (se avsnitt 4.5); diagnos vid slutlig indexhändelse (ST-höjningsinfarkt, icke-ST-höjningsinfarkt eller instabil angina); och den behandlingsmetod som avsågs användas vid randomisering (invasiv eller medicinsk).

En svagt signifikant behandlingsinteraktion med geografisk region observerades, vilket gör att den relativa risken för det primära effektmåttet är till ticagrelors fördel i resten av världen men till klopidogrels fördel i Nordamerika, vilket motsvarade cirka 10 % av hela den studerade populationen (p-värde för interaktionen = 0,045). En minskad effekt har observerats med ticagrelor vid ökande ASA-doser och explorativa analyser tyder på ett möjligt samband med ASA-dosen. Vid kronisk behandling med ASA tillsammans med Possia bör den dagliga ASA-dosen ligga på 75-150 mg (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Figur 1 visar en uppskattning av tiden till en första förekomst av någon av de händelser som ingick i det sammansatta effektmåttet.



**Figur 1 – Tid till första förekomst av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke (PLATO)**

Possia reducerade förekomsten av det sammansatta primära effektmåttet jämfört med klopidogrel i både instabil angina/icke-ST-höjningsinfarkt- eller ST-höjningsinfarkt-populationen (Tabell 3).

**Tabell 3 – Utfallshändelser i PLATO**

	<b>Possia (% patienter med händelse) N=9 333</b>	<b>Klopidogrel (% patienter med händelse) N=9 291</b>	<b>ARR<sup>a</sup> (%/år)</b>	<b>RRR<sup>a</sup> (%) (95 % CI)</b>	<b>P</b>
Kardiovaskulär död, hjärtinfarkt (exkl. tyst infarkt) eller stroke	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Invasiv avsikt	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Medicinsk avsikt	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,044 <sup>d</sup>
Kardiovaskulär död	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
Hjärtinfarkt (exkl. tyst infarkt) <sup>b</sup>	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Stroke	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Mortalitet av alla orsaker, hjärtinfarkt (exkl. tyst infarkt) eller stroke	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
Kardiovaskulär död, total hjärtinfarkt, stroke SRI, RI, TIA eller annan ATE <sup>c</sup>	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Mortalitet av alla orsaker	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 <sup>d</sup>
Definitiv stenttrombos	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> ARR = absolut riskreduktion; RRR = relativ riskreduktion = (1-relativ risk) x 100 %. En negativ RRR indikerar en relativ riskökning.

<sup>b</sup> exklusive tyst hjärtinfarkt.

<sup>c</sup> SRI = svår recidiverande ischemi; RI = recidiverande ischemi; TIA = transient ischemisk attack; ATE = arteriell trombotisk händelse. Total hjärtinfarkt inkluderar tyst hjärtinfarkt, med datum för händelsen satt till det datum då den upptäcktes.

<sup>d</sup> nominellt signifikansvärde; alla övriga är formellt statistiskt signifikanta vid fördefinierad hierarkiskt testning.

### Holter-substudie

För att studera förekomsten av ventrikulära pauser och andra arytmier under PLATO-studien genomförde proverna Holter-monitorering i en undergrupp på nästan 3 000 patienter, av vilka cirka 2 000 registrerades både i den akuta fasen av deras AKS och efter en månad. Den primära variabeln av intresse var förekomsten av ventrikulära pauser  $\geq 3$  sekunder. Fler patienter fick ventrikulära pauser med ticagrelor (6,0 %) än med klopidogrel (3,5 %) i den akuta fasen; och 2,2 % respektive 1,6 % efter 1 månad (se avsnitt 4.4). Ökningen av ventrikulära pauser i den akuta fasen av AKS var mer uttalad hos ticagrelorbehandlade patienter med en anamnes av kronisk hjärtsvikt (9,2 % jämfört med 5,4 % hos patienter utan anamnes av kronisk hjärtsvikt; för klopidogrelbehandlade patienter var den 4,0 % hos dem med jämfört med 3,6 % hos dem utan anamnes av kronisk hjärtsvikt). Denna obalans förekom inte efter en månad: 2,0 % jämfört med 2,1 % för ticagrelorbehandlade patienter med respektive utan anamnes av kronisk hjärtsvikt; och 3,8 % jämfört med 1,4 % med klopidogrel. Det fanns dock inga negativa kliniska konsekvenser (vilket inkluderar insättning av pacemaker) förenade med denna obalans i denna patientpopulation.

### Den genetiska substudien i PLATO

CYP2C19- och ABCB1-genotypning av 10 285 patienter påvisade ett samband mellan genotypgrupper och resultaten i PLATO-studien. Överlägsenheten hos ticagrelor jämfört med klopidogrel när det gäller att minska större kardiovaskulära händelser påverkades inte signifikant av patientens CYP2C19- eller ABCB1-genotyp. I likhet med PLATO-huvudstudien skilde sig inte total PLATO större-blödning mellan ticagrelor och klopidogrel, oavsett CYP2C19- eller ABCB1-genotyp.

Icke-CABG-relaterad PLATO större-blödning ökade med ticagrelor jämfört med klopido­grel hos patienter med en eller flera CYP2C19-alleler med förlorad funktion, men var likartad med den för klopido­grel hos patienter utan någon allel med förlorad funktion.

#### Kombinerat sammansatt effektmått för effekt och säkerhet

Ett kombinerat sammansatt effektmått för effekt och säkerhet (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke eller PLATO-definierad ”totalt större” blödning) tyder på att effektvinsten för ticagrelor jämfört med klopido­grel inte uppvägs av större blödningshändelser (ARR 1,4 %, RRR 8 %, RR 0,92; p=0,0257) under 12 månader efter akut kranskärlssjukdom.

#### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Possia för alla grupper av den pediatrika populationen för godkänd indikation (se avsnitt 4.2 och 5.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Ticagrelor uppvisar linjär farmakokinetik och exponeringen för ticagrelor och den aktiva metaboliten (AR-C124910XX) är ungefär dosproportionell upp till 1260 mg.

#### Absorption

Ticagrelor absorberas snabbt med ett medianvärde för  $t_{max}$  på cirka 1,5 timmar. Bildningen av den huvudsakliga cirkulerande metaboliten AR-C124910XX (också aktiv) från ticagrelor sker snabbt med ett medianvärde för  $t_{max}$  på cirka 2,5 timmar. Efter oral administrering av ticagrelor 90 mg på fastande mage är  $C_{max}$  529 ng/ml och AUC 3 451 ng\*h/ml. Kvoterna metabolit/modersubstans är 0,28 för  $C_{max}$  och 0,42 för AUC.

Medelvärdet för den absoluta biotillgängligheten för ticagrelor uppskattades vara 36 %. Intag av en fettrik måltid ledde till en 21-procentig ökning av AUC för ticagrelor och en 22-procentig minskning av  $C_{max}$  för den aktiva metaboliten men hade ej någon effekt på  $C_{max}$  för ticagrelor eller AUC för den aktiva metaboliten. Dessa små förändringar anses ha minimal klinisk betydelse; därför kan ticagrelor tas med eller utan föda. Såväl ticagrelor som den aktiva metaboliten är P-gp-substrat.

#### Distribution

Distributionsvolymen för ticagrelor vid steady state är 87,5 l. Ticagrelor och den aktiva metaboliten binds i stor utsträckning till humant plasmaprotein (> 99,0 %).

#### Metabolism

CYP3A4 är det huvudsakliga enzym som ansvarar för metaboliseringen av ticagrelor och bildningen av den aktiva metaboliten, och deras interaktioner med andra CYP3A-substrat sträcker sig från aktivering till hämning.

Den huvudsakliga metaboliten av ticagrelor är AR-C124910XX, som också är aktiv vilket visas genom dess *in vitro*-bindning till ADP-receptorn P2Y<sub>12</sub> på trombocyter. Den systemiska exponeringen för den aktiva metaboliten är cirka 30-40 % av den för ticagrelor.

#### Eliminering

Den primära eliminationsvägen för ticagrelor är via metabolisering i levern. När radioaktivt märkt ticagrelor administreras är det genomsnittliga utbytet av radioaktiviteten cirka 84 % (57,8 % i faeces, 26,5 % i urinen). Utbytena av ticagrelor och den aktiva metaboliten i urinen låg båda under 1 % av dosen. Den primära eliminationsvägen för den aktiva metaboliten är med största sannolikhet utsöndring i gallan. Medel- $t_{1/2}$  var cirka 7 timmar för ticagrelor och 8,5 timmar för den aktiva metaboliten.

## Speciella patientgrupper

### *Äldre*

Högre exponeringar för ticagrelor (cirka 25 % för både  $C_{\max}$  och AUC) och den aktiva metaboliten observerades hos äldre patienter med akut kranskärlssjukdom ( $\geq 75$  år) jämfört med yngre patienter i den populationsfarmakokinetiska analysen. Dessa skillnader betraktas ej som kliniskt signifikanta (se avsnitt 4.2).

### *Pediatrik population*

Ticagrelor har ej utvärderats i en pediatrik population (se avsnitt 4.2 och 5.1).

### *Kön*

Högre exponeringar för ticagrelor och den aktiva metaboliten observerades hos kvinnor jämfört med män. Skillnaderna betraktas ej som kliniskt signifikanta.

### *Nedsatt njurfunktion*

Exponeringen för ticagrelor och den aktiva metaboliten var cirka 20 % lägre hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $< 30$  ml/min) jämfört med hos patienter med normal njurfunktion (se avsnitt 4.2).

### *Nedsatt leverfunktion*

$C_{\max}$  och AUC för ticagrelor var 12 % respektive 23 % högre för patienter med lätt nedsatt leverfunktion jämfört med matchade friska personer (se avsnitt 4.2). Ticagrelor har inte studerats på patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion och dess användning till dessa patienter är kontraindicerad (se avsnitt 4.3 och 4.4).

### *Etnicitet*

Patienter med asiatiskt ursprung har 39 % högre genomsnittlig biotillgänglighet än kaukasiska patienter. Patienter som betraktade sig själva som svarta hade 18 % lägre biotillgänglighet av ticagrelor jämfört med kaukasiska patienter. I klinisk-farmakologiska studier var exponeringen ( $C_{\max}$  och AUC) för ticagrelor hos japanska försökspersoner cirka 40 % högre (20 % efter justering för kroppsvikt) än hos kaukasier.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Prekliniska data för ticagrelor och dess huvudmetabolit visade inte någon oacceptabel risk för biverkningar hos människor, vilket baseras på gängse studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid singeldos och upprepade doser och potentiell genotoxicitet.

Gastrointestinal irritation observerades hos flera djurarter vid kliniskt relevanta exponeringsnivåer (se avsnitt 4.8).

Hos råttor uppvisade ticagrelor i hög dos en ökad incidens av uterustumörer (adenocarcinom) och en ökad incidens av leveradenom. Mekanismen för uterustumörerna är sannolikt en hormonell obalans som kan leda till tumörer hos råttor. Mekanismen bakom leveradenomen beror sannolikt på en gnagarspecifik enzyminduktion i levern. Det bedöms därför som osannolikt att karcinogenicitetsfynden är relevanta för människor.

Hos råttor sågs mindre utvecklingsanomalier vid doser som var toxiska för modern (säkerhetsmarginal 5,1). Hos kaniner sågs en lätt fördröjning av levermognad och skelettutveckling hos foster från kaninmödrar som fått hög dos utan att någon toxicitet visats hos modern (säkerhetsmarginal 4,5).

Studier på råttor och kaniner har visat reproduktionseffekter, med en lätt reducerad viktuppgång hos modern och en sänkt livsduglighet och födelsevikt hos de nyfödda, med en fördröjd tillväxt. Ticagrelor gav oregelbundna cykler (i flertalet fall förlängda cykler) hos honråttor, men påverkade inte den totala



fertiliteten hos han- och honråttor. Farmakokinetiska studier utförda med radioaktivt märkt ticagrelor har visat att moderföreningen och dess metaboliter utsöndras i mjölk från råttor (se avsnitt 4.6).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *Kärna*

Mannitol (E421)

Kalciumvätefosfat

Magnesiumstearat (E470b)

Natriumstärkelseglykolat

Hydroxipropylcellulosa (E463)

#### *Dragering*

Talk

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Polyetylenglykol 400

Hypromellos (E464)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

- Transparent blister (med sol-/månsymboler) av PVC-PVDC/Al med 10 tabletter; kartonger med 60 tabletter (6 blister) och 180 tabletter (18 blister).
- Transparent kalenderblister (med sol-/månsymboler) av PVC-PVDC/Al med 14 tabletter; kartonger med 14 tabletter (1 blister), 56 tabletter (4 blister) och 168 tabletter (12 blister).
- Transparent perforerad enhetsdosblister av PVC-PVDC/Al med 10 tabletter; kartonger med 100x1 tabletter (10 blister).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

AstraZeneca AB

S-151 85

Södertälje

Sverige

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/10/656/001-006

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 3 december 2010

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉ**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

## A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

eller

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

## B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

## C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

### Farmakovigilanssystem

Innehavaren av godkännandet för försäljning måste se till att farmakovigilanssystemet i modul 1.8.1 i godkännandet för försäljning finns och fungerar innan och under tiden läkemedlet finns på marknaden.

### Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska utföra de studier och ytterligare farmakovigilansaktiviteter som finns beskrivna i farmakovigilansplanen som överenskommit i riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande uppdateringar av riskhanteringsplanen som Kommittén för humanläkemedel (CHMP) kommit överens om.

Enligt CHMPs riktlinje för riskhanteringssystem för humanläkemedel ska uppdaterade riskhanteringsplaner lämnas in samtidigt som nästa periodiska säkerhetsrapport (PSUR).

Dessutom ska en uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- när ny information erhålls som kan påverka läkemedlets befintliga riskprofil (Safety Specification), farmakovigilansplan eller riskminimeringsåtgärder,
- inom 60 dagar efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har uppnåtts,
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten.

## • VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

Ej relevant.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**A. MÄRKNING**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG MED 90 mg FILMDRAGERADE TABLETTER**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Possia 90 mg filmdragerade tabletter  
ticagrelor

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 90 mg ticagrelor

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

14 filmdragerade tabletter  
56 filmdragerade tabletter  
60 filmdragerade tabletter  
100 x 1 filmdragerade tabletter  
168 filmdragerade tabletter  
180 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning  
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

AstraZeneca AB  
S-151 85  
Södertälje  
Sverige

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

possia 90 mg



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**PERFORERAT ENDOSBLISTER (100 x 1 TABLETTER)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Possia 90 mg tabletter  
ticagrelor

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

AstraZeneca AB

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER (10 TABLETTER)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Possia 90 mg tabletter  
ticagrelor

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

AstraZeneca AB

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

Sol-/månsymbol

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**KALENDERBLISTER (14 TABLETTER)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Possia 90 mg tabletter  
ticagrelor

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

AstraZeneca AB

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

Mån Tis Ons Tor Fre Lör Sön  
Sol-/månsymbol

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**B. BIPACKSEDEL**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Possia 90 mg filmdragerade tabletter** ticagrelor

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Possia är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Possia
3. Hur du tar Possia
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Possia ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Possia är och vad det används för**

##### **Vad Possia är**

Possia innehåller den aktiva substansen ticagrelor. Den tillhör en grupp läkemedel som kallas trombocythämmande läkemedel.

##### **Hur Possia fungerar**

Possia påverkar celler som kallas ”blodplättar” (eller trombocyter). Det är mycket små blodceller som hjälper till att stoppa blödningar. De gör det genom att klumpa ihop så att de kan plugga igen de små hålen i blodkärl som blivit skadade.

Men blodplättarna kan också bilda blodproppar inuti sjukdomsdrabbade blodkärl i hjärtat och hjärnan. Det kan vara mycket farligt eftersom

- blodproppen kan stänga av blodflödet totalt – vilket kan orsaka en hjärtattack (hjärtinfarkt) eller en stroke, eller
- blodproppen kan delvis blockera blodkärlen till hjärtat– då blir blodflödet till hjärtat mindre. Det kan göra att man får bröstsmärtor som kommer och går (så kallad ”instabil angina”).

Possia hjälper till så att blodplättarna inte klumpar ihop sig. Då minskar risken för att det ska bildas en blodpropp som kan minska blodflödet.

##### **Vad Possia används för**

Possia ska enbart användas av vuxna. Du har fått Possia därför att du har haft

- en hjärtinfarkt eller
- instabil angina (kärlkramp eller bröstsmärtor som inte kan hållas under kontroll).

Possia minskar risken för att du ska få ytterligare en hjärtinfarkt eller en stroke eller dö i hjärtkärlsjukdom.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Possia**

##### **Ta inte Possia**

- om du är allergisk (överkänslig) mot ticagrelor eller något annat innehållsämne i Possia (anges i avsnitt 6).

- om du just nu har eller nyligen har haft blödningar inuti kroppen, till exempel blödningar från ett sår i magen eller tarmen.
- om du har medelsvår till svår leversjukdom.
- om du tar något av följande läkemedel: ketokonazol (används mot svampinfektioner), klaritromycin (används mot bakterieinfektioner), nefazodon (ett antidepressivt läkemedel), ritonavir och atazanavir (används mot HIV-infektion och AIDS).
- om du har haft en stroke där orsaken var en blödning i hjärnan.

Använd inte Possia om något av ovanstående stämmer in på dig. Om du känner dig osäker ska du tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Possia.

### Varningar och försiktighet

Innan du tar Possia ska du rådfråga din läkare, apotekspersonal eller tandläkare

- om du har en ökad risk för blödningar på grund av
  - att du nyligen har skadats allvarligt
  - att du nyligen har opererats (även ingrepp som rör tänderna)
  - att du har en sjukdom som påverkar blodkoagulationen
  - att du nyligen har haft blödningar från mage eller tarm (till exempel magsår eller tjocktarmspolyper)
- om du ska opereras (även ingrepp som rör tänderna) vid något tillfälle medan du tar Possia. Anledningen är den ökade risken för blödning. Det kan hända att din läkare vill att du ska sluta ta Possia 7 dagar före operationen.
- om din puls är onormalt låg (vanligen under 60 slag per minut) och du inte redan har fått inopererat en liten apparat som gör att hjärtat slår i rätt takt (en pacemaker).
- om du har astma eller andra lungproblem eller andningsbesvär.
- om ett blodprov har visat att du har mer urinsyra i blodet än vad som är vanligt.

Om något av ovanstående stämmer in på dig (eller om du inte är alldeles säker) ska du tala med din läkare, apotekspersonal eller tandläkare innan du tar Possia.

### Barn

Possia rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år.

### Andra läkemedel och Possia

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria läkemedel, kosttillskott och naturläkemedel. Orsaken är att Possia kan påverka hur vissa läkemedel fungerar och vissa läkemedel kan påverka Possia.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel:

- mer än 40 mg dagligen av antingen simvastatin eller lovastatin (läkemedel som används mot höga kolesterolvärden)
- rifampicin (ett antibiotikum), fenytoin, karbamazepin och fenobarbital (används mot kramparfall), dexametason (används mot inflammatoriska och autoimmuna sjukdomar), digoxin (används mot hjärtsvikt), cyklosporin (används för att minska kroppens försvarsmekanismer), kinidin och diltiazem (används mot onormal hjärtrytm), betablockerare och verapamil (används mot högt blodtryck).

Tala i synnerhet om för din läkare eller apotekspersonal om du tar några av följande läkemedel som ökar blödningsrisken:

- ”orala antikoagulantia” – kallas ofta ”blodförtunnande medel” och omfattar bland annat warfarin.
- ickesteroida antiinflammatoriska läkemedel (förkortas ofta NSAID), som ofta används som smärtstillande medel, till exempel ibuprofen och naproxen.
- selektiva serotoninåterupptagshämmare (förkortas SSRI) som används som antidepressiva läkemedel, till exempel paroxetin, sertralin och citalopram
- andra läkemedel, som ketokonazol (används mot svampinfektioner), klaritromycin (används mot bakterieinfektioner), nefazodon (ett antidepressivt läkemedel), ritonavir och atazanavir

(används mot HIV-infektion och AIDS), cisaprid (används mot halsbränna), ergotalkaloider (används mot migrän och huvudvärk).

På grund av att du tar Possia kan du ha en ökad risk för blödningar. Därför ska du tala om för din läkare att du tar Possia om han eller hon ger dig fibrinolytika (kallas ofta "blodproppslösande medel"), till exempel streptokinas eller alteplas.

### **Possia med mat och dryck**

Du kan ta Possia med eller utan mat.

### **Graviditet och amning**

Användning av Possia rekommenderas inte om man är gravid eller kan bli gravid. Kvinnor ska använda lämpliga preventivmedel för att undvika graviditet medan de tar det här läkemedlet. Innan du tar Possia ska du tala med din läkare om du ammar. Läkaren kommer att diskutera nyttan och riskerna med att ta Possia under denna tid med dig.

Rådfråga din läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel om du är gravid eller ammar.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Det är osannolikt att Possia påverkar din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

## **3. Hur du tar Possia**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

### **Så här mycket ska du ta**

- Startdosen är två tablett samtidigt (en laddningsdos på 180 mg). Vanligen får du denna dos på sjukhuset.
- Efter denna startdos är den vanliga dosen en tablett på 90 mg två gånger dagligen under upp till 12 månader, om din läkare inte säger något annat. Ta Possia vid ungefär samma tid varje dag (till exempel en tablett på morgonen och en på kvällen).

Vanligtvis säger din läkare också till dig att ta acetylsalicylsyra. Det är ett ämne som finns i många läkemedel som används för att förhindra blodproppar. Din läkare talar om för dig hur mycket du ska ta (vanligen 75-150 mg om dagen).

### **Hur du tar Possia**

- Du kan ta tablett med eller utan mat.
- Du kan kontrollera när du senast tog en Possia-tablett genom att titta på blisterkartan. Där finns det en sol (för morgonen) och en måne (för kvällen). På så vis kan du se om du har tagit dosen eller inte.

### **Om du har tagit för stor mängd av Possia**

Om du har tagit för stor mängd av Possia ska du kontakta en läkare eller åka till sjukhuset omedelbart. Ta med läkemedelsförpackningen. Du kan ha en ökad risk för blödning.

### **Om du har glömt att ta Possia**

- Om du har glömt att ta en dos ska du bara ta nästa dos som vanligt.
- Ta inte dubbel dos (två doser samtidigt) för att kompensera för glömd dos.

### **Om du slutar att ta Possia**

Sluta inte att ta Possia utan att ha talat med din läkare. Ta Possia regelbundet och så länge som din läkare fortsätter att skriva ut det. Om du slutar att ta Possia kan det öka risken för att du får ytterligare en hjärtinfarkt eller en stroke eller dör i hjärtkärlsjukdom.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta din läkare eller apotekspersonal.

#### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Följande biverkningar kan uppträda med detta läkemedel:

De frekvenser för eventuella biverkningar som anges nedan är definierade enligt följande konvention: vanliga (förekommer hos 1-10 patienter av 100); mindre vanliga (förekommer hos 1-10 patienter av 1 000); sällsynta (förekommer hos 1-10 patienter av 10 000).

**Kontakta läkare omedelbart om du märker något av följande – du kan behöva akut medicinsk vård:**

- **Tecken på stroke:**
  - plötslig domning eller svaghet i armen, benet eller ansiktet, speciellt om det bara berör ena sidan av kroppen
  - plötslig förvirring, svårigheter att tala eller förstå andra
  - plötsliga svårigheter att gå eller försämrad balans eller koordination
  - plötslig yrsel eller plötslig svår huvudvärk utan någon känd orsakDetta är tecken på en sorts stroke som orsakas av blödning i hjärnan. Det är mindre vanligt.
- **Blödning** – viss blödning är vanlig. Svår blödning är dock mindre vanlig men kan vara livshotande. Possia kan öka risken för många olika typer av blödningar, till exempel:
  - näsblödning (vanlig)
  - blod i urinen (mindre vanlig)
  - svart avföring eller blod i avföringen (vanlig)
  - blod i ögat (mindre vanlig)
  - blodhosta eller blodkräkning (mindre vanlig)
  - blödning från slidan som är kraftigare än, eller kommer på annan tid än, din vanliga menstruationsblödning (mindre vanlig)
  - kraftigare blödning än normalt efter en operation eller från skador eller sår (vanlig)
  - blödning från magsäckens insida (magsår) (mindre vanlig)
  - tandkötsblödning (mindre vanlig)
  - blod i örat (sällsynt)
  - inre blödning (sällsynt)
  - blödning i lederna, som ger en smärtsam svullnad (sällsynt)

**Tala med din läkare om du märker något av nedanstående:**

- **Andfåddhet** – detta är vanligt. Den kan bero på din hjärtsjukdom eller på något annat, eller vara en biverkning av Possia. Om andfåddheten blir värre eller varar länge ska du tala med din läkare. Läkaren bestämmer om den behöver behandlas eller undersökas ytterligare.

#### Andra eventuella biverkningar

**Vanliga (förekommer hos 1-10 patienter av 100)**

- Blåmärken

**Mindre vanliga (förekommer hos 1-10 patienter av 1 000)**

- Allergisk reaktion – hudutslag, klåda eller svullet ansikte eller svullna läppar/svullen tunga kan vara tecken på en allergisk reaktion (se avsnitt 2: Vad du behöver veta innan du tar Possia).
- Huvudvärk
- Yrsel eller en känsla av att rummet snurrar
- Buksmärtor
- Diarré eller matsmältningsbesvär
- Illamående eller kräkningar
- Hudutslag



- Klåda
- Magkatarr (gastrit)

#### **Sällsynta (förekommer hos 1-10 patienter av 10 000)**

- Förstoppning
- Pirningar
- Förvirring

Om du får biverkningar tala med läkare eller apotekspersonal, men sluta inte att ta Possia innan du har talat med dem. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

#### **5. Hur Possia ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blisterkartan och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

#### **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

##### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är ticagrelor. Varje filmdragerad tablett innehåller 90 mg ticagrelor.
- Övriga innehållsämnen är  
*Tablettkärna:* manitol (E421), kalciumvätefosfat, natriumstärkelseglykolat, hydroxipropylcellulosa (E463), magnesiumstearat (E470b)

*Filmdragering:* hypromellos (E464), titandioxid (E171), talk, polyetylen glykol 400 och gul järnoxid (E172).

##### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Filmdragerade tabletter (nedan kallade tabletter): Tabletterna är runda, bikonvexa, gula, filmdragerade och märkta med "90" ovanför "T" på ena sidan.

Possia saluförs i:

- standardblister (med sol-/månsymboler) i kartonger med 60 och 180 tabletter
- kalenderblister (med sol-/månsymboler) i kartonger med 14, 56 och 168 tabletter
- perforerade blister i kartong med 100 x 1 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

##### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

Innehavare av godkännande för försäljning:

AstraZeneca AB  
S-151 85  
Södertälje  
Sverige

Tillverkare:  
AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-151 85  
Södertälje

## Sverige

### Tillverkare:

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

### België/Belgique/Belgien

NV AstraZeneca SA  
Tel: +32 2 370 48 11

### Luxembourg/Luxemburg

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

### България

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

### Magyarország

AstraZeneca kft  
Tel.: + 36 1 883 6500

### Česká republika

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

### Malta

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: + 356 2277 8000

### Danmark

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

### Nederland

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

### Deutschland

AstraZeneca GmbH  
Tel: + 49 41 03 7080

### Norge

AstraZeneca AS  
Tlf: + 47 21 00 64 00

### Eesti

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

### Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

### Ελλάδα

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: + 30 2 106871500

### Polska

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

### España

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

### Portugal

Medinfar Produtos Farmaceuticos, S.A.  
Tel: + 351 21 4997400

### France

AstraZeneca  
Tél: + 33 1 41 29 40 00

### România

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: + 40 21 317 60 41

### Ireland

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

### Slovenija

AstraZeneca UK Limited  
Tel: + 386 1 51 35 600

### Ísland

Vistor hf  
Sími: + 354 535 7000

### Slovenská republika

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: + 371 67377 100

**Lietuva**

UAB AstraZeneca  
Tel: +370 5 2660550

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tfn: + 358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tfn: +46 8 553 26 000

**United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: + 44 1582 836 836

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning