



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-9835-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 7 de Diciembre de 2022

Referencia: 1-0047-2000-000211-21-0

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000211-21-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO AUSTRAL S.A solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO AUSTRAL S.A la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial TICALEP y nombre/s genérico/s TICAGRELOR, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIO AUSTRAL S.A.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 19/04/2021 12:54:57, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 19/04/2021 12:54:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 19/04/2021 12:54:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 19/04/2021 12:54:57 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIO AUSTRAL S.A deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo

correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000211-21-0

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.12.07 10:15:35 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

TICALEP
TICAGRELOR 90 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

Fórmula:

Cada comprimido recubierto de 90 mg contiene: Ticagrelor 90 mg; Fosfato cálcico dibásico dihidratado 63 mg; Manitol 119,25 mg; Polivinilpirrolidona K30 9 mg; Almidón glicolato de sodio 15 mg; Lauril sulfato de sodio 0,75 mg; Estearato de magnesio 3 mg; Opadry blanco YS-1-7003 ^(*) 8,80 mg; Óxido de hierro amarillo 0,12 mg.

^(*) Componentes de Opadry blanco YS-1-7003: Hipromelosa 59,750 %; Dióxido de titanio 31,250 %; Polietilenglicol/Macrol 400 8,000%; Polisorbato 80 1,000 %.

Presentación: Estuches conteniendo 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Conservación: conservar a temperatura ambiente, menor a 30°C. En su envase original.

Posología y Forma de administración: Ver prospecto adjunto.

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Lote:

Vencimiento:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°.....

LABORATORIO AUSTRAL S.A.

Av. Olascoaga 943/951 (Q8300AWJ)
Neuquén - Argentina

Directora Técnica: Ma. Laura Rodríguez Ullate. Farmacéutica.

Bajo Licencia LEPETIT PHARMA SA

RODRIGUEZ ULLATE
Maria Laura

Firmado digitalmente por
RODRIGUEZ ULLATE Maria Laura
Fecha: 2021.04.19 10:40:56 -03'00'



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

TICALEP

TICAGRELOR 90 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.

- ✓ Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- ✓ Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- ✓ Este medicamento se le ha recetado a Ud. No debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- ✓ Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si experimenta un efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es y para qué se utiliza **TICALEP**?
2. Qué necesita saber antes de usar **TICALEP**?
3. Cómo tomar **TICALEP**.
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de **TICALEP**.
6. Información adicional.

1. Qué es y para que se utiliza TICALEP?

Ticalep un principio activo denominado ticagrelor. Pertenece a un grupo de medicamentos denominados antiagregantes plaquetarios.

Ticalep en combinación con ácido acetilsalicílico (otro antiagregante plaquetario) se debe utilizar solamente en adultos. Se le ha recetado este medicamento porque ha tenido:

- un infarto de miocardio, o
- una angina inestable (angina de pecho o dolor torácico no controlado adecuadamente).

Este medicamento disminuye el riesgo de sufrir otro infarto de miocardio, un infarto cerebral o de morir por una enfermedad relacionada con el corazón o los vasos sanguíneos.

Cómo actúa TICALEP

Ticalep actúa sobre células llamadas 'plaquetas' (también llamadas trombocitos). Estas células muy pequeñas de la sangre ayudan a detener hemorragias agrupándose para taponar pequeños agujeros en los vasos sanguíneos que estén cortados o dañados.

Sin embargo, las plaquetas también pueden formar coágulos dentro de vasos sanguíneos dañados en el corazón y cerebro. Eso puede ser muy peligroso porque:

- el coágulo puede interrumpir totalmente el riego sanguíneo; esto puede provocar un ataque al corazón (infarto de miocardio) o un infarto cerebral, o
- el coágulo puede bloquear parcialmente los vasos sanguíneos que van al corazón; esto disminuye el flujo de sangre al corazón y puede producir un dolor torácico intermitente (denominada 'angina inestable').

Ticalep ayuda a impedir la agregación de las plaquetas. Esto reduce la posibilidad de que se forme un coágulo de sangre que pueda reducir el flujo de sangre.

2. Qué necesita saber antes de usar TICALLEP?

No tome TICALLEP si:

- Es alérgico al ticagrelor o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Tiene una hemorragia actualmente o ha tenido una hemorragia interna recientemente, como hemorragia del estómago o del intestino por una úlcera.
- Ha tenido un infarto cerebral provocado por una hemorragia cerebral.
- Tiene enfermedad hepática grave.
- Está tomando alguno de los siguientes medicamentos: ketoconazol (usado para tratar infecciones fúngicas), claritromicina (usado para tratar infecciones bacterianas), nefazodona (un antidepresivo), ritonavir y atazanavir (usados para tratar la infección por VIH y el SIDA).

Si tiene dudas, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

Advertencias y Precauciones:

Antes de tomar Ticalep

Consulte a su médico si:

- Tiene un mayor riesgo de hemorragia debido a:
 - Una lesión grave reciente.
 - Una intervención quirúrgica reciente (incluidas las dentales).
 - Tiene un trastorno que afecta a la coagulación de la sangre
 - Una hemorragia reciente de estómago o del intestino (como úlcera de estómago o 'pólipos' de colon)
- Debe someterse a una intervención quirúrgica (incluidas las dentales) en cualquier momento mientras esté tomando Ticalep. Esto se debe a que aumenta el riesgo de hemorragia. Posiblemente su médico quiera suspender el tratamiento con este medicamento 5 días antes de la cirugía.
- Su ritmo cardíaco es anormalmente lento (normalmente menos de 60 latidos por minuto) y no tiene ya implantado un dispositivo que regule su corazón (marcapasos).
- Tiene asma u otros problemas pulmonares o dificultades para respirar.
- Ha tenido algún problema en su hígado o ha tenido anteriormente alguna enfermedad que le puede haber afectado al hígado.
- Se ha realizado análisis sanguíneo que muestra que la cantidad de ácido úrico es mayor a la normal.

Recuerde consultar a su médico si alguna de las situaciones aplica a su caso.

Niños y adolescentes

No se recomienda administrar Ticalep a niños y adolescentes menores de 18 años.

Interacciones medicamentosas:

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos adquiridos con receta, los suplementos dietarios y los productos herbarios. Debido a que Ticalep puede afectar al mecanismo de acción de algunos medicamentos y algunos medicamentos pueden afectar a Ticalep.

Informe si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- más de 40 mg diarios de simvastatina o de lovastatina (medicamentos utilizados para tratar los niveles altos de colesterol)
- rifampicina (un antibiótico)
- fenitoína, carbamazepina y fenobarbital (usados para controlar los ataques epilépticos)
- digoxina (usada para tratar la insuficiencia cardíaca)
- ciclosporina (usada para disminuir las defensas del cuerpo)

- quinidina y diltiazem (usados para tratar los ritmos cardíacos anormales)
- betabloqueantes y verapamilo (usados para tratar la tensión arterial elevada)
- morfina y otros opioides (usados para tratar el dolor agudo)

En particular, informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos que aumentan el riesgo de hemorragia:

- 'anticoagulantes orales', a menudo denominados 'diluyentes de la sangre', entre ellos la warfarina.
- medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (abreviados como AINE) frecuentemente tomados como analgésicos, tales como ibuprofeno y naproxeno.
- Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (abreviados como ISRS) tomados como antidepresivos tales como paroxetina, sertralina y citalopram.
- otros medicamentos tales como ketoconazol (usado para tratar infecciones fúngicas), claritromicina (usado para tratar infecciones bacterianas), nefazodona (un antidepresivo), ritonavir y atazanavir (usados para tratar la infección por VIH y SIDA), cisaprida (usado para tratar la acidez del estómago), alcaloides derivados del cornezuelo del centeno (usados para tratar migrañas y cefaleas).

Si está tomando ticagrelor y heparina, su médico puede requerir una muestra de su sangre para pruebas diagnósticas si sospecha de la presencia de un trastorno raro de las plaquetas causado por la heparina. Es importante que informe a su médico de que está tomando ticagrelor y heparina, ya que ticagrelor puede afectar a la prueba diagnóstica.

Informe también a su médico que debido a que está tomando Ticalap, podría presentar mayor riesgo de sangrado si su médico le administra fibrinolíticos, a menudo denominados 'disolventes de coágulos', tales como estreptoquinasa o alteplasa.

Embarazo y lactancia

No se recomienda el uso de Ticalap si está embarazada o puede quedarse embarazada. Las mujeres deberán utilizar métodos anticonceptivos apropiados para evitar el embarazo mientras tomen este medicamento.

Consulte a su médico antes de tomar este medicamento si está dando el pecho. Su médico le explicará los beneficios y los riesgos de tomar Ticalap durante ese período.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No es probable que Ticalap afecte a su capacidad para conducir y usar máquinas. Si se siente mareado o confundido mientras toma este medicamento, tenga cuidado mientras conduce o utiliza máquinas.

3. Como usar TICALAP:

Ticapel se administra vía oral, con o sin alimentos.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte nuevamente.

Cuánto debe tomar

- La dosis inicial es de dos comprimidos a la vez (dosis de carga de 180 mg). Esta dosis se le administrará normalmente en el hospital.
- Tras esta dosis inicial, la dosis normal es de un comprimido de 90 mg dos veces al día durante 12 meses, a menos que su médico le indique lo contrario.

- Tome este medicamento a la misma hora todos los días (por ejemplo, un comprimido por la mañana y uno por la noche).

Toma de Ticallep con otros medicamentos para la coagulación sanguínea

Su médico también le prescribirá normalmente ácido acetilsalicílico. Esta es una sustancia presente en muchos medicamentos utilizados para prevenir la coagulación de la sangre. Su médico le indicará cuánto debe tomar (normalmente entre 75-150 mg diarios).

Si tiene dificultad para tragar el comprimido

Si tiene dificultad para tragar el comprimido puede tritularlo y mezclar con agua de la siguiente manera:

- Triture el comprimido en un polvo fino.
- Vierta el polvo en medio vaso de agua.
- Remueva y beba inmediatamente.
- Para asegurarse de que no hay restos de medicamento, enjuague el vaso vacío con otro medio vaso de agua y bébalo.

Si usted se encuentra en el hospital, le pueden administrar este comprimido mezclado con un poco de agua y con un tubo a través de la nariz (sonda nasogástrica).

Si olvidó tomar Ticallep

- Si se olvida de tomar una dosis, límitese a tomar su siguiente dosis a la hora habitual.
- No tome una dosis doble (dos dosis a la vez) para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Ticallep

No debe interrumpir Ticallep sin consultar a su médico. Tome este medicamento de forma regular y todo el tiempo que le indique su médico. Si deja de tomar Ticallep, puede aumentar el riesgo de sufrir otro infarto de miocardio o un infarto cerebral o de morir por una enfermedad relacionada con el corazón o los vasos sanguíneos.

Si toma más Ticallep del que debe

Si toma más Ticallep del que debiera, consulte a su médico o acuda al hospital inmediatamente. Lleve consigo el envase del medicamento. Puede tener un riesgo mayor de hemorragia.

Ante la eventualidad de una sobredosificación o ingesta accidental, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología indicando medicamento y cantidad ingerida o utilizada.

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4 962-6666/2247

Policlínico Dr. A Posadas: 4654-6648/4658-7777.

4. Posibles Efectos Adversos

Al igual que todos los medicamentos, Ticallep puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Ticallep afecta a la coagulación sanguínea, por lo que la mayoría de efectos adversos están relacionados con hemorragias. Pueden aparecer hemorragias en cualquier parte del cuerpo. Cierta nivel de hemorragia es frecuente (como hematomas y sangrado por la nariz). Las hemorragias graves son raras, pero pueden ser potencialmente mortales.

Informe a su médico inmediatamente si observa algo de lo siguiente, podría necesitar tratamiento médico urgente:

Signos de una hemorragia en el cerebro o dentro del cráneo es un efecto adverso poco frecuente, y puede causar signos de un infarto cerebral como:

- entumecimiento o debilidad repentina de los brazos, las piernas o el rostro, sobre todo si afecta sólo a un lado del cuerpo
- confusión súbita, dificultad para hablar o para entender a los demás

- dificultad repentina para caminar o pérdida del equilibrio o de la coordinación
- sensación repentina de mareo o cefalea intensa repentina de causa desconocida

Signos de hemorragias como:

- hemorragia grave o que no se puede controlar
- hemorragia inesperada o hemorragia que dura mucho tiempo
- orina de color rosa, roja o marrón
- vómitos con sangre roja o vómito que parece “granos de café”
- heces negras o rojas (parecen alquitrán)
- tos o vómitos con sangre

Desmayo (síncope)

- pérdida temporal de conciencia debida a una caída repentina del flujo sanguíneo al cerebro (frecuente)

Signos de un problema de coagulación sanguínea llamado Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) tales como:

- fiebre y manchas púrpuras (llamado púrpura) en la piel y en la boca, con o sin coloración amarillenta de la piel o de los ojos (ictericia), cansancio extremo inexplicable o confusión.

Sensación de dificultad para respirar - esto es muy frecuente.

- Puede deberse a la enfermedad del corazón o a otra causa, o puede ser un efecto secundario de Ticalap. La dificultad para respirar relacionada con Ticalap es generalmente leve y se caracteriza por una necesidad repentina, inesperada de aire que se da normalmente en reposo y puede aparecer en las primeras semanas de tratamiento y en muchos casos puede desaparecer. Si cree que su dificultad para respirar ha empeorado o dura mucho tiempo, informe a su médico. Éste decidirá si necesita un tratamiento o investigaciones complementarias.

Otros posibles efectos adversos

Muy frecuentes

- Nivel alto de ácido úrico en sangre (como se observa en los análisis)
- hemorragia causada por trastornos de la sangre

Frecuentes

- Hematomas
- Dolor de cabeza
- Sensación de mareo o como si todo girase
- Diarrea o indigestión
- Sensación de malestar (náuseas)
- Estreñimiento
- Erupción
- Picor
- Dolor intenso e inflamación en las articulaciones (estos son signos de gota).
- Sensación de mareo o aturdimiento, o visión borrosa (estos son signos de baja presión arterial).
- Hemorragia nasal
- Sangrado más intenso de lo normal tras cirugía o cortes (por ejemplo, al afeitarse) y heridas
- Sangrado de las paredes del estómago (úlceras)
- Sangrado de encías

Poco frecuentes

- Reacción alérgica – una erupción cutánea, picores, hinchazón de la cara o hinchazón de los labios/lengua pueden ser signos de una reacción alérgica

- Confusión
- Problemas en la visión provocados por sangre en el ojo
- Sangrado vaginal más intenso, o que ocurre en momentos distintos, que su sangrado menstrual (periodo) habitual
- Sangrado en las articulaciones y músculos que provoca una inflamación dolorosa
- Sangre en el oído
- Hemorragia interna, esto puede provocar mareo o aturdimiento

Notificación de sospechas de reacciones adversas: es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

5. Conservación: conservar a temperatura ambiente, menor a 30°C. En su envase original.

6. Contenido del envase:

Formula:

Cada comprimido recubierto de 90 mg contiene: Ticagrelor 90 mg; Fosfato cálcico dibásico dihidratado 63 mg; Manitol 119,25 mg; Polivinilpirrolidona K30 9 mg; Almidón glicolato de sodio 15 mg; Lauril sulfato de sodio 0,75 mg; Estearato de magnesio 3 mg; Opadry blanco YS-1-7003 ^(*) 8,80 mg; Óxido de hierro amarillo 0,12 mg.

^(*) Componentes de Opadry blanco YS-1-7003: Hipromelosa 59,750 %; Dióxido de titanio 31,250 %; Polietilenglicol/Macrol 400 8,000%; Polisorbato 80 1,000 %.

Presentaciones: Estuches conteniendo 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Lote:

Vencimiento:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°.....

Directora Técnica: Ma. Laura Rodríguez Ullate. Farmacéutica.

LABORATORIO AUSTRAL S.A.
Av. Olascoaga 943/951 (Q8300AWJ). Neuquén. Argentina.

Fecha última revisión:../../...

RODRIGUEZ
ULLATE Maria Laura

Firmado digitalmente por
RODRIGUEZ ULLATE Maria Laura
Fecha: 2021.04.19 10:37:05
-03'00'

LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932



PROYECTO DE PROSPECTO

TICALEP

TICAGRELOR 90 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

FORMULA:

Cada comprimido recubierto de 90 mg contiene: Ticagrelor 90 mg; Fosfato calcico dibásico dihidratado 63 mg; Manitol 119,25 mg; Polivinilpirrolidona K30 9 mg; Almidón glicolato de sodio 15 mg; Lauril sulfato de sodio 0,75 mg; Estearato de magnesio 3 mg; Opadry blanco YS-1-7003 ^(*) 8,80 mg; Óxido de hierro amarillo 0,12 mg.

^(*) Componentes de Opadry blanco YS-1-7003: Hipromelosa 59,750 %; Dióxido de titanio 31,250 %; Polietilenglicol/Macrol 400 8,000%; Polisorbato 80 1,000 %.

ACCION TERAPEUTICA: inhibidores de la agregación plaquetaria excluyendo heparina.
Cod. ATC B01AC24

INDICACIONES: TICALEP coadministrado con ácido acetilsalicílico, está indicado para la prevención de eventos aterotromboticos en pacientes adultos con:

- síndromes coronarios agudos o
- antecedentes de infarto de miocardio y alto riesgo de desarrollar un evento aterotrombotico.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS:

Propiedades Farmacodinámicas:

Mecanismo de acción

TICALEP contiene ticagrelor, un medicamento que pertenece a la clase química de la ciclopentiltriazolopirimidinas (CPTP), que es un antagonista oral, de acción directa, selectivo y de unión reversible de los receptores P2Y12, que previene la activación y agregación de las plaquetas dependiente de P2Y12 mediada por el ADP. Ticagrelor no previene de la unión del ADP, pero cuando se une al receptor P2Y12 previene la transmisión de señales inducida por el ADP. Dado que las plaquetas participan en la iniciación y/o evolución de las complicaciones trombóticas de la enfermedad aterosclerótica, la inhibición de la función plaquetaria ha mostrado reducir el riesgo de eventos CV tales como muerte, IM o ictus.

Ticagrelor también aumenta los niveles de adenosina endógena locales mediante la inhibición del transportador equilibrativo de nucleósido-1 (ENT-1).

Se ha documentado que ticagrelor aumenta los siguientes efectos inducidos por la adenosina en sujetos sanos y en pacientes con SCA: vasodilatación (medida por el aumento del flujo sanguíneo coronario en voluntarios sanos y en pacientes con SCA; cefalea), inhibición de la función plaquetaria (en sangre completa humana *in vitro*) y disnea. Sin embargo, no está claramente dilucidada una relación entre los aumentos en adenosina observados y los resultados clínicos (ej.: morbilidad-mortalidad).

Efectos farmacodinámicos

Inicio de la acción

En pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) estable que toman AAS, ticagrelor presenta un inicio rápido del efecto farmacológico, como refleja la inhibición de la agregación plaquetaria (IAP)

media para ticagrelor a 0,5 horas tras una dosis de carga de 180 mg de aproximadamente el 41%, con un efecto máximo de IAP del 89% 2-4 horas después de la administración, manteniéndose entre 2-8 horas. El 90% de los pacientes presentó una IAP prolongada final >70% 2 horas después de administrar la dosis.

Fin de la acción

Si se programa un procedimiento de IDAC, el riesgo de hemorragia con ticagrelor está aumentado en comparación con clopidogrel cuando se interrumpe menos de 96 horas antes del procedimiento.

Datos sobre el cambio de tratamiento

El cambio de clopidogrel 75 mg a ticagrelor 90 mg dos veces al día produce un aumento absoluto de la IAP del 26,4% y el cambio de ticagrelor a clopidogrel produce una disminución absoluta de la IAP del 24,5%. Los pacientes pueden pasar de clopidogrel a ticagrelor sin interrumpir el efecto de inhibición de la agregación plaquetaria.

Propiedades Farmacocinéticas:

Ticagrelor muestra una farmacocinética lineal y la exposición a ticagrelor y el metabolito activo (AR-C124910XX) son aproximadamente proporcionales a la dosis hasta 1260 mg.

Absorción

El ticagrelor se absorbe rápidamente, con una mediana del $t_{m\acute{a}x}$ de 1,5 horas aproximadamente. La formación del principal metabolito circulante AR-C124910XX (también activo) del ticagrelor es rápida, con una mediana del $t_{m\acute{a}x}$ de 2,5 horas aproximadamente. Tras una dosis única oral de ticagrelor 90 mg en condiciones de ayuno en sujetos sanos, la $C_{m\acute{a}x}$ es de 529 ng/ml y el AUC es de 3.451 ng*h/ml. Las relaciones para el metabolito original son de 0,28 para la $C_{m\acute{a}x}$ y 0,42 para el AUC. La farmacocinética de ticagrelor y AR-C124910XX en pacientes con antecedentes de IM fue en general similar a la de la población con SCA. Basado en un análisis farmacocinético poblacional del estudio PEGASUS la mediana de la $C_{m\acute{a}x}$ para ticagrelor fue de 391 ng/ml y el AUC fue de 3.801 ng*h/ml en el estado estacionario para ticagrelor 60 mg. Para ticagrelor 90 mg la $C_{m\acute{a}x}$ fue de 627 ng/ml y el AUC fue de 6.255 ng*h/ml en el estado estacionario.

La biodisponibilidad absoluta media del ticagrelor se estimó en un 36%. La ingestión de una comida rica en grasas aumentó en un 21% el AUC del ticagrelor y redujo en un 22% la $C_{m\acute{a}x}$ del metabolito activo pero no tuvo efecto alguno en la $C_{m\acute{a}x}$ del ticagrelor ni en el AUC del metabolito activo. Estos pequeños cambios se consideraron de importancia clínica mínima; por consiguiente, el ticagrelor se puede administrar con o sin alimentos. Ticagrelor así como su metabolito activo son sustratos de la P-gp.

Ticagrelor en forma de comprimidos triturados mezclados con agua, administrados por vía oral o administrados a través de una sonda nasogástrica hasta el estómago, tiene una biodisponibilidad comparable a los comprimidos enteros con respecto al AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de ticagrelor y el metabolito activo. La exposición inicial (0,5 y 1 hora después de la dosis) de los comprimidos triturados de ticagrelor mezclados con agua fue mayor en comparación con la de los comprimidos enteros, con un perfil de concentración generalmente idéntico a partir de entonces (de 2 a 48 horas).

Distribución

El volumen de distribución en estado de equilibrio del ticagrelor es de 87,5 l. El ticagrelor y el metabolito activo se unen en un gran porcentaje a las proteínas plasmáticas humanas (>99,0%).

Biotransformación

CYP3A4 es el principal enzima responsable del metabolismo del ticagrelor y la formación del metabolito activo, y sus interacciones con otros sustratos del CYP3A van desde la activación hasta la inhibición.

El principal metabolito del ticagrelor es AR-C124910XX, también es activo según demuestra su unión *in vitro* al receptor P2Y₁₂ de ADP en las plaquetas. La exposición sistémica al metabolito activo es aproximadamente un 30-40% de la obtenida con ticagrelor.

Eliminación

La principal vía de eliminación del ticagrelor es por metabolismo hepático. Cuando se administra ticagrelor con marcaje radiactivo, la recuperación media de la radiactividad es de aproximadamente el

84% (57,8% en las heces, 26,5% en orina). La recuperación de ticagrelor y del metabolito activo en la orina fue inferior al 1% de la dosis. La principal vía de eliminación del metabolito activo probablemente sea por secreción biliar. La media de la t1/2 fue de aproximadamente 7 horas para ticagrelor y de 8,5 horas para el metabolito activo.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Se observaron exposiciones más altas a ticagrelor (aproximadamente 25% tanto para la C_{máx} como para el AUC) y al metabolito activo en pacientes de edad avanzada (≥75 años) con SCA que en pacientes jóvenes según el análisis farmacocinético de la población. Esas diferencias no se consideran clínicamente significativas.

Población pediátrica

El ticagrelor no se ha evaluado en población pediátrica.

Sexo

Se observaron exposiciones más altas a ticagrelor y al metabolito activo en las mujeres que en los hombres. Las diferencias no se consideran clínicamente significativas.

Insuficiencia renal

La exposición a ticagrelor fue casi un 20% menor y la exposición al metabolito activo fue aproximadamente un 17% mayor en los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) en comparación con sujetos con una función renal normal.

En pacientes con enfermedad renal terminal en hemodiálisis, el AUC y la C_{máx} de ticagrelor 90 mg administrado en un día sin diálisis fueron un 38% y un 51% más altos comparados con sujetos con una función renal normal. Se observó un aumento similar en la exposición cuando ticagrelor se administró inmediatamente antes de la diálisis (49% y 61%, respectivamente) mostrando que ticagrelor no es dializable. La exposición al metabolito activo aumentó en menor medida (AUC 13-14% y C_{max} 17-36%). El efecto de inhibición de la agregación plaquetaria (IAP) de ticagrelor fue independiente de la diálisis en pacientes con enfermedad renal terminal y similar a los sujetos con función renal normal.

Insuficiencia hepática

La C_{máx} y el AUC del ticagrelor fueron un 12% y un 23% mayores en los pacientes con insuficiencia hepática leve que en sujetos sanos correspondientes, respectivamente, sin embargo, el efecto IAP de ticagrelor fue similar entre los dos grupos. No se necesita ajuste de dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve. No se ha estudiado el ticagrelor en pacientes con insuficiencia hepática grave y no hay información farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En pacientes que tenían elevación moderada o grave de una o más pruebas de función hepática en el momento basal, las concentraciones plasmáticas de ticagrelor fueron en promedio similares o ligeramente más altas en comparación con aquellos sin elevaciones basales. No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Origen étnico

Los pacientes de ascendencia asiática tienen una biodisponibilidad media que es un 39% mayor que la observada en pacientes de raza blanca. Los pacientes que se consideran de raza negra tuvieron una biodisponibilidad de ticagrelor que fue un 18% menor que los pacientes de raza blanca, en los estudios de farmacología clínica, la exposición (C_{máx} y AUC) a ticagrelor en pacientes japoneses fue aproximadamente un 40% mayor (un 20% tras realizar los ajustes necesarios para tener en cuenta el peso corporal) que en los pacientes de raza blanca. La exposición en pacientes que se consideran hispanos o latinos fue similar a la de los blancos.

POSOLOGIA Y FORMAS DE ADMINISTRACION:

Los pacientes tratados con TICALÉP deben tomar también una dosis baja de mantenimiento de Ácido Acetilsalicílico de 75-150 mg, diariamente, a menos que esté expresamente contraindicado.

Síndromes coronarios agudos

El tratamiento con TICALÉP debe iniciarse con una única dosis de carga de 180 mg (dos comprimidos de 90 mg), para continuar con 90 mg dos veces al día. Se recomienda continuar el

tratamiento con TICALÉP 90 mg dos veces al día durante 12 meses en pacientes con SCA a menos que la interrupción esté clínicamente indicada.

Antecedentes de infarto de miocardio

Ticagrelor 60 mg dos veces al día es la dosis recomendada cuando se requiere tratamiento ampliado para pacientes con antecedentes de IM de hace al menos un año y alto riesgo de un acontecimiento aterotrombótico (ver sección 5.1). El tratamiento se puede iniciar sin interrupción como terapia de continuación después del tratamiento inicial de un año con TICALÉP 90 mg u otro inhibidor del receptor de adenosín difosfato (ADP) en pacientes con SCA con un riesgo alto de sufrir un acontecimiento aterotrombótico. El tratamiento se puede iniciar también hasta 2 años desde el IM, o en el plazo de un año después de suspender el tratamiento previo con un inhibidor del receptor de ADP. Hay escasos datos de eficacia y seguridad de ticagrelor más allá de 3 años de tratamiento ampliado.

Si fuera necesario un cambio de tratamiento, la primera dosis de TICALÉP se debe administrar 24 horas después de la última dosis del otro medicamento antiagregante plaquetario.

Dosis olvidada

Deben evitarse también faltas en el tratamiento. El paciente que se olvide de tomar una dosis de TICALÉP, debe tomar sólo un comprimido (su siguiente dosis) a su hora habitual.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

TICALÉP no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave y su uso en estos pacientes está por lo tanto contraindicado. Hay solo datos escasos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se recomienda el ajuste de la dosis, pero ticagrelor se debe tomar con precaución. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ticagrelor en niños menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la fórmula.
- Hemorragia patológica activa.
- Antecedentes de hemorragia intracraneal.
- Insuficiencia hepática grave.
- La administración concomitante de ticagrelor con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir y atazanavir), debido a que la co-administración puede llevar a un aumento considerable en la exposición a ticagrelor.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES

Riesgo de hemorragia

El uso de ticagrelor en pacientes con alto riesgo conocido de hemorragia debe sopesarse frente a su beneficio en términos de prevención de acontecimientos aterotrombóticos. Si está clínicamente indicado, ticagrelor debe emplearse con precaución en los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes con propensión a las hemorragias (por ejemplo, debido a un traumatismo reciente, cirugía reciente, trastornos de coagulación, hemorragia digestiva activa o reciente). El uso de

ticagrelor está contraindicado en pacientes con hemorragia patológica activa, en aquellos con antecedentes de hemorragia intracraneal y en pacientes con insuficiencia hepática grave.

- Pacientes con administración concomitante de medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia (por ejemplo, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), anticoagulantes orales y/o fibrinolíticos) en el plazo de 24 horas para la administración de ticagrelor.

La transfusión de plaquetas no revirtió el efecto antiplaquetario de ticagrelor en voluntarios sanos y es poco probable que sea un beneficio clínico en pacientes con hemorragia. Dado que la administración concomitante de ticagrelor con desmopresina no redujo el tiempo de sangrado, es improbable que la desmopresina sea eficaz para el manejo de acontecimientos hemorrágicos clínicos.

El tratamiento antifibrinolítico (ácido aminocaproico o ácido tranexámico) y/o el tratamiento con factor recombinante VIIa pueden aumentar la hemostasia. El tratamiento con ticagrelor puede reanudarse después de haber identificado y controlado la causa de la hemorragia.

Cirugía

Se debe advertir a los pacientes que informen a su médico y dentista de que están tomando ticagrelor antes de programar cualquier cirugía y antes de tomar cualquier medicamento nuevo.

Pacientes con ictus isquémico previo

Se puede tratar a los pacientes con SCA con ictus isquémico previo con ticagrelor hasta 12 meses.

Insuficiencia hepática

El uso de ticagrelor está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Hay experiencia limitada con ticagrelor en pacientes con insuficiencia hepática moderada, por tanto, se aconseja precaución en estos pacientes.

Pacientes con riesgo de acontecimientos de bradicardia

La monitorización electrocardiográfica con Holter ha mostrado un aumento en la frecuencia de pausas ventriculares, en su mayoría asintomáticas, durante el tratamiento con ticagrelor comparado con clopidogrel. Los pacientes con mayor riesgo de acontecimientos de bradicardia (es decir, pacientes sin marcapasos que presenten síndrome de disfunción de nódulo sinusal, bloqueo AV de 2º o 3º grado, o síncope relacionado con bradicardia) han sido excluidos de los estudios principales en los que se evaluó la seguridad y la eficacia de ticagrelor. Por consiguiente, debido a la experiencia clínica limitada, se recomienda administrar ticagrelor con precaución en esos pacientes.

Además, se debe tener precaución cuando se administre ticagrelor de forma concomitante con medicamentos conocidos por inducir bradicardia. Sin embargo, no se observó ninguna evidencia de reacciones adversas clínicamente significativas tras la administración concomitante de uno o más medicamentos conocidos por inducir bradicardia (por ejemplo, 96% betabloqueantes, 33% antagonistas de los canales de calcio, diltiazem y verapamilo y 4% digoxina).

Disnea

La disnea se notificó en pacientes tratados con ticagrelor. La disnea normalmente es de intensidad leve o moderada y a menudo desaparece sin necesidad de interrumpir el tratamiento. Los pacientes con asma/enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) pueden presentar un aumento del riesgo absoluto de padecer disnea con ticagrelor. Ticagrelor debe emplearse con precaución en pacientes con antecedentes de asma y/o EPOC. No se ha determinado el mecanismo. Si un paciente informa sobre la aparición, prolongación o empeoramiento de la disnea, debe realizarse una investigación exhaustiva y, si no es tolerado, debe interrumpirse el tratamiento con ticagrelor.

Aumentos de creatinina

Los niveles de creatinina pueden aumentar durante el tratamiento con ticagrelor. No se ha determinado el mecanismo. Debe controlarse la función renal de acuerdo con la práctica médica habitual. En pacientes con SCA, se recomienda que también se controle la función renal un mes después de comenzar el tratamiento con ticagrelor, prestando especial atención a los pacientes ≥ 75 años, pacientes con insuficiencia renal moderada/grave y aquellos que estén recibiendo tratamiento concomitante con un antagonista del receptor de la angiotensina (ARA).

Aumento del ácido úrico

Puede darse hiperuricemia durante el tratamiento con ticagrelor. Se aconseja tener precaución en pacientes con antecedentes de hiperuricemia o artritis gotosa. Como medida de precaución, no se recomienda el uso de ticagrelor en pacientes con nefropatía por ácido úrico.

Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT)

Se ha notificado Púrpura Trombocitopénica Trombótica con el uso de ticagrelor muy raramente. Se caracteriza por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática asociada con hallazgos neurológicos, disfunción renal o fiebre. PTT es una condición potencialmente mortal que requiere un tratamiento inmediato que incluya plasmaféresis.

Interferencia con el test de función plaquetaria para diagnosticar trombocitopenia inducida por heparina (TIH)

En el test de activación plaquetaria inducida por heparina (APIH) para diagnosticar TIH, los anticuerpos anti-factor plaquetario 4/heparina en el suero del paciente activan las plaquetas de donantes sanos en presencia de heparina.

Se han notificado resultados falsos negativos en el test de la función plaquetaria (para incluir, pero puede no limitarse al test de APIH) para TIH en pacientes a los que se les ha administrado ticagrelor. Esto está relacionado con la inhibición del receptor-P2Y₁₂ en las plaquetas del donante sano en el test por ticagrelor en el suero/plasma del paciente. Se requiere información del tratamiento concomitante con ticagrelor para la interpretación de los tests de la función plaquetaria para TIH.

En pacientes que han desarrollado TIH, se debe evaluar el beneficio-riesgo del tratamiento continuado con ticagrelor, teniendo en consideración el estado protrombótico de TIH y el aumento del riesgo de sangrado con el tratamiento concomitante de anticoagulante y ticagrelor.

Interrupción prematura

La interrupción prematura de cualquier tratamiento antiagregante plaquetario, incluyendo TICALÉP, puede aumentar el riesgo de muerte cardiovascular (CV), IM o ictus debido a la enfermedad subyacente del paciente. Por lo tanto, se debe evitar la interrupción prematura del tratamiento.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia:

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben tomar métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo durante el tratamiento con ticagrelor.

Embarazo

No existen datos sobre el uso de ticagrelor en mujeres embarazadas o son limitados. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Ticagrelor no está recomendado durante el embarazo.

Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han demostrado la excreción de ticagrelor y sus metabolitos activos en la leche. No se puede excluir el riesgo para neonatos/lactantes. Debe decidirse si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con ticagrelor, teniendo en consideración el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

El ticagrelor no tuvo ningún efecto en la fertilidad masculina ni femenina en animales.

Interacciones medicamentosas:

Ticagrelor es principalmente un sustrato del CYP3A4 y un inhibidor leve del CYP3A4. Ticagrelor también es un sustrato de la glucoproteína-P (P-gp) y un inhibidor débil de la P-gp y puede aumentar la exposición a sustratos de la P-gp.

Efectos de medicamentos y otros productos sobre ticagrelor

Inhibidores del CYP3A4

- Inhibidores potentes del CYP3A4 - La administración concomitante de ketoconazol y ticagrelor aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC del ticagrelor 2,4 y 7,3 veces, respectivamente. La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC del metabolito activo se redujeron en un 89% y un 56%, respectivamente. Cabe esperar que otros inhibidores potentes del CYP3A4 (claritromicina, nefazodona, ritonavir y atazanavir) tengan efectos similares y por tanto la administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 con ticagrelor está contraindicada.
- Inhibidores moderados del CYP3A4 - La administración concomitante de diltiazem y ticagrelor aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ en un 69% y el AUC 2,7 veces, y redujo la $C_{m\acute{a}x}$ del metabolito activo en un 38%, sin cambios en el AUC. El ticagrelor no afectó a las concentraciones plasmáticas del diltiazem. Cabe esperar que otros inhibidores moderados del CYP3A4 (por ejemplo, amprenavir, aprepitant, eritromicina y fluconazol) tengan un efecto similar y pueden administrarse también conjuntamente con ticagrelor.
- Se ha observado un incremento de 2 veces en la exposición de ticagrelor tras el consumo diario de grandes cantidades de zumo de pomelo (3x200 ml). No se espera que la magnitud de este aumento de la exposición sea clínicamente relevante para la mayoría de los pacientes.

Inductores del CYP3A

La administración concomitante de rifampicina y ticagrelor redujo la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC del ticagrelor en un 73% y un 86%, respectivamente. La $C_{m\acute{a}x}$ del metabolito activo no varió y el AUC se redujo en un 46%, respectivamente. Cabe esperar que otros inductores del CYP3A (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina y fenobarbital) reduzcan también la exposición a ticagrelor. La administración concomitante de ticagrelor e inductores potentes del CYP3A puede disminuir la exposición y eficacia de ticagrelor, por tanto no se recomienda su uso concomitante con ticagrelor.

Ciclosporina (inhibidor de la P-gp y el CYP3A)

La administración concomitante de ciclosporina (600 mg) con ticagrelor aumentó la C_{max} y el AUC de ticagrelor 2,3 veces y 2,8 veces, respectivamente. El AUC del metabolito activo aumentó en un 32% y la C_{max} disminuyó en un 15% en presencia de ciclosporina.

No hay datos disponibles sobre el uso concomitante de ticagrelor con otros principios activos que también son inhibidores potentes de la P-gp e inhibidores moderados del CYP3A4 (por ejemplo, verapamilo, quinidina) que también pueden aumentar la exposición de ticagrelor. Si la asociación no puede evitarse, su uso concomitante debe realizarse con precaución.

Otros

Los estudios clínicos de interacciones farmacológicas han revelado que la administración concomitante de ticagrelor y heparina, enoxaparina y AAS o desmopresina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de ticagrelor o su metabolito activo, ni sobre la agregación plaquetaria inducida por ADP en comparación con el ticagrelor solo. Si están clínicamente indicados, los medicamentos que alteran la hemostasis deberán ser usados con precaución en combinación con ticagrelor.

En pacientes con SCA tratados con morfina, se ha observado una exposición retrasada y disminuida a inhibidores orales del P2Y₁₂, incluyendo ticagrelor y su metabolito activo (35% de reducción en la exposición a ticagrelor). Esta interacción puede estar relacionada con la reducción de la motilidad gastrointestinal y aplica a otros opioides. Se desconoce la relevancia clínica, pero los datos indican una potencial reducción de la eficacia de ticagrelor en pacientes a los que se les administra ticagrelor y morfina de manera concomitante. En pacientes con SCA, en los que no se puede suprimir la morfina y la inhibición rápida del P2Y₁₂ se considere crucial, se puede considerar el uso de un inhibidor de P2Y₁₂ parenteral.

Efectos de ticagrelor sobre otros medicamentos

Medicamentos metabolizados por CYP3A4

- *Simvastatina* - La administración concomitante de ticagrelor y simvastatina aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ de la simvastatina en un 81% y el AUC en un 56%, y también aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ del ácido de simvastatina en un 64% y el AUC en un 52%, con algunos casos individuales en los que aumentó 2 ó 3 veces. La administración concomitante de ticagrelor con dosis de simvastatina superiores a 40 mg diarios podría provocar reacciones adversas de la simvastatina y debe sopesarse frente a los beneficios potenciales. La simvastatina no afectó a las concentraciones plasmáticas del ticagrelor. Ticagrelor puede tener un efecto similar sobre la lovastatina. No se recomienda el uso concomitante de ticagrelor con dosis de simvastatina o lovastatina mayores de 40 mg.
- *Atorvastatina* - La administración concomitante de atorvastatina y ticagrelor aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ del ácido de atorvastatina en un 23% y el AUC en un 36%. Se observaron incrementos similares en el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de todos los metabolitos del ácido de atorvastatina. Esos incrementos no se consideran clínicamente significativos.

Ticagrelor es un inhibidor leve del CYP3A4. No se recomienda la administración concomitante de ticagrelor con sustratos del CYP3A4 con índices terapéuticos estrechos (por ejemplo, cisaprida y alcaloides del cornezuelo del centeno) ya que puede aumentar la exposición a estos medicamentos.

Sustratos de la P-gp (incluyendo la digoxina y ciclosporina)

La administración concomitante de ticagrelor aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ de la digoxina en un 75% y el AUC en un 28%. Los niveles mínimos medios de digoxina aumentaron aproximadamente un 30% con la administración concomitante de ticagrelor con algunos aumentos máximos individuales de 2 veces. En presencia de digoxina, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de ticagrelor y su metabolito activo no se vieron afectados. Por consiguiente, se recomienda realizar los controles médicos y análisis clínicos pertinentes cuando se administren medicamentos dependientes de la P-gp con un índice terapéutico estrecho, como digoxina, de forma concomitante con ticagrelor.

No hubo efecto de ticagrelor sobre los niveles de ciclosporina en sangre. No se ha estudiado el efecto de ticagrelor sobre otros sustratos de la P-gp.

Medicamentos metabolizados por CYP2C9

La administración concomitante de ticagrelor y tolbutamida no alteró las concentraciones plasmáticas de ninguno de los dos medicamentos, lo que indica que el ticagrelor no es un inhibidor del CYP2C9 y, por tanto, es improbable que altere el metabolismo mediado por CYP2C9 de medicamentos como la warfarina y la tolbutamida.

Anticonceptivos orales

La administración concomitante de ticagrelor y levonorgestrel y etinilestradiol aumentó la exposición a etinilestradiol aproximadamente en un 20%, pero no alteró la farmacocinética del levonorgestrel. No se prevé que la administración concomitante de ticagrelor con levonorgestrel y etinilestradiol tenga un efecto clínicamente relevante en la eficacia de los anticonceptivos orales.

Medicamentos conocidos por inducir bradicardia

Debido a las observaciones de pausas ventriculares, en su mayoría asintomáticas, y bradicardia, se debe tener precaución cuando se administre ticagrelor de forma concomitante con medicamentos conocidos por inducir bradicardia.

Otros tratamientos concomitantes

En estudios clínicos, ticagrelor se administró en muchos casos junto con AAS, inhibidores de la bomba de protones, estatinas, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina, según fuera necesario para el tratamiento de enfermedades concomitantes a largo plazo, así como heparina, heparina de bajo peso molecular, inhibidores de GpIIb/IIIa por vía intravenosa, en tratamientos de corta duración. No se observó ninguna evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas con estos medicamentos.

La administración concomitante de ticagrelor con heparina, enoxaparina o desmopresina no tuvo efecto en el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y el tiempo de coagulación activado (TCA) ni la determinación del factor Xa. Sin embargo, debido a las interacciones farmacodinámicas potenciales, debe tenerse precaución con la administración concomitante de ticagrelor con medicamentos conocidos por alterar la hemostasis.

Debido a las notificaciones de anomalías hemorrágicas cutáneas con ISRS (por ejemplo, paroxetina, sertralina y citalopram) se recomienda precaución al administrar ISRS con ticagrelor, debido a que esto puede aumentar el riesgo de hemorragia

REACCIONES ADVERSAS:

Se han identificado las siguientes reacciones adversas tras los estudios o se han notificado en experiencias post-comercialización con ticagrelor.

Tabla 1 – Reacciones adversas según la frecuencia y Sistema de Clasificación de Órganos (SOC)

SOC	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	No conocidos
<i>Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incluyendo quistes y pólipos)</i>			Hemorragias tumorales	
<i>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</i>	Hemorragias por trastornos sanguíneos			Púrpura trombocitopénica trombótica
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			Hipersensibilidad incluyendo angioedema	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Hiperuricemia	Gota/Artritis gotosa		
<i>Trastornos psiquiátricos</i>			Confusión	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Mareos, Síncope, Dolor de cabeza	Hemorragia intracraneal	
<i>Trastornos oculares</i>			Hemorragia ocular	
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>		Vértigo	Hemorragia en el oído	
<i>Trastornos vasculares</i>		Hipotensión		
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Disnea	Hemorragias en el sistema respiratorio		
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Hemorragia gastrointestinal, Diarrea, Náuseas, Dispepsia, Estreñimiento	Hemorragia retroperitoneal	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Hemorragias subcutáneas o dérmicas,		

SOC	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	No conocidos
		Exantema, Prurito		
<i>Trastornos musculoesqueléticos del tejido conectivo y del hueso</i>			Hemorragias musculares	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Hemorragia del tracto urinario		
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			Hemorragias del aparato reproductor	
<i>Exploraciones complementarias</i>		Aumento de la creatinina sérica		
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>		Hemorragia después del procedimiento, Hemorragias traumáticas		

Notificación de sospechas de reacciones adversas: es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

Sobredosificación:

Ticagrelor es bien tolerado en dosis únicas de hasta 900 mg. La toxicidad gastrointestinal fue dosis limitante en un único estudio de aumentos de dosis. Otras reacciones adversas clínicamente significativas que pueden aparecer con la sobredosis incluyen disnea y pausas ventriculares.

En caso de una sobredosis, pueden ocurrir las posibles reacciones adversas descritas anteriormente y se debe considerar la monitorización ECG.

No existe actualmente ningún antídoto conocido para neutralizar los efectos de ticagrelor, y ticagrelor no es dializable. El tratamiento de la sobredosis debe realizarse conforme a la práctica médica habitual local. El efecto esperado de una sobredosis de ticagrelor es la duración prolongada del riesgo de hemorragias asociada a la inhibición plaquetaria. Es poco probable que una transfusión de plaquetas sea un beneficio clínico en pacientes con hemorragia. Si apareciera hemorragia, deben tomarse otras medidas de apoyo oportunas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Policlínico Dr. A Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Presentación: Estuches conteniendo 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Conservación: conservar a temperatura ambiente, menor a 30°C. En su envase original.

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Lote:

Vencimiento:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

LABORATORIO AUSTRAL S.A.
Av. Olascoaga 943/951 (Q8300AWJ)
Neuquén - Argentina

Directora Técnica: Ma. Laura Rodríguez Ullate. Farmacéutica.

Fecha Última revisión:../.../...

RODRIGUEZ
ULLATE Maria Laura

Firmado digitalmente por
RODRIGUEZ ULLATE Maria Laura
Fecha: 2021.04.19 10:38:05 -03'00'



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

TICALEP
TICAGRELOR 90 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
Vía Oral

Blister con 10 y 15 comprimidos recubiertos.

LOTE N° / FECHA DE VENCIMIENTO:

LABORATORIO AUSTRAL S.A.

RODRIGUEZ ULLATE
Maria Laura

Firmado digitalmente por
RODRIGUEZ ULLATE Maria Laura
Fecha: 2021.04.19 10:39:04
-03'00'



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932



13 de diciembre de 2022

DISPOSICIÓN N° 9835**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 59806****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000211-21-0****Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica****Troquel**

TICAGRELOR 90 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

672484



SIERRAS Roberto
Daniel
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1





Buenos Aires, 13 DE DICIEMBRE DE 2022.-

DISPOSICIÓN N° 9835

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59806

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIO AUSTRAL S.A

N° de Legajo de la empresa: 7128

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: TICALÉP

Nombre Genérico (IFA/s): TICAGRELOR

Concentración: 90 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

TICAGRELOR 90 mg

Excipiente (s)

FOSFATO CALCICO DIBASICO DIHIDRATADO 63 mg NÚCLEO 1 MANITOL 119,25 mg NÚCLEO 1 POLIVINILPIRROLIDONA K 30 9 mg NÚCLEO 1 ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 15 mg NÚCLEO 1 LAURIL SULFATO DE SODIO 0,75 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg NÚCLEO 1 HIPROMELOSA 5,3058 mg CUBIERTA 1 POLIETILENGLICOL 400 0,7104 mg CUBIERTA 1 POLISORBATO 80 0,0888 mg CUBIERTA 1 OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,12 mg CUBIERTA 1 DIOXIDO DE TITANIO 2,775 mg CUBIERTA 1
--

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER PVC-PVDC/ALU

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 15, 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 15, 30, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B01AC24

Acción terapéutica: Inhibidor de la agregación plaquetaria excluyendo heparina

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Ticalap co-administrado con ácido acetilsalicílico esta indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos con: - síndromes coronarios agudos - antecedentes de infarto de miocardio y alto riesgo de desarrollar un evento aterotrombótico

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO AUSTRAL S.A.	4749/19	AVENIDA OLASCOAGA 951	NEUQUEN - NEUQUÉN	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO AUSTRAL S.A.	4749/19	OLASCOAGA 951	NEUQUEN - NEUQUÉN	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO AUSTRAL S.A.	4749/19	AVENIDA OLASCOAGA 951	NEUQUEN - NEUQUÉN	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO AUSTRAL S.A.	4749/19	AVENIDA OLASCOAGA 951	NEUQUEN - NEUQUÉN	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000211-21-0



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA