República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-1611-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 25 de Marzo de 2020

Referencia: EX-2020-04614841-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-04614841-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BRILINTA / TICAGRELOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / TICAGRELOL 60 mg y 90 mg; aprobada por Certificado Nº 56.538.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ASTRAZENECA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BRILINTA / TICAGRELOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

/ TICAGRELOL 60 mg y 90 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-14041598-APN-DERM#ANMAT y IF-2020-14041328-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-14042130-APN-DERM#ANMAT y IF-2020-14041888-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 56.538, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2020-04614841-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.03.25 17:48:27 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.25 17:48:30 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

(Prospecto para prescribir)

BRILINTA®

TICAGRELOR 60 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta | Industria Sueca

COMPOSICIÓN:
Cada comprimido recubierto contiene: Ticagrelor 60 mg. Excipientes: Manitol; Fosfato dibásico de calcio; Estearato de magnesio; Glicolato sódico de almidón; Hidroxipropilcelulosa; Dióxido de titanio; Óxido férrico negro; Óxido férrico rojo; Polietilenglicol 400; Hipromelosa, c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Código ATC: B01AC24
Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la agregación plaquetaria excluyendo heparina.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:
BRILINTA®, administrado conjuntamente con ácido acetilsalicílico (AAS), está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos con

- síndromes coronarios agudos (SCA) o
- antecedentes de infarto de miocardio (IM) y alto riesgo de desarrollar un evento aterotrombótico (ver *Posología y modo de administración* y *Propiedades farmacodinámicas*).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de acción
BRILINTA® contiene ticagrelor, un medicamento que pertenece a la clase química de las ciclopentiltriazolopirimidinas (CPTP), que es un antagonista oral, de acción directa, selectivo y de unión reversible de los receptores $P2Y_{12}$, que previene la activación y agregación de las plaquetas dependiente de $P2Y_{12}$ mediada por adenosín difosfato (ADP). Ticagrelor no impide la unión del ADP, pero cuando se une al receptor $P2Y_{12}$ previene la transmisión de señales inducida por el ADP al interior de la plaqueta. 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 cardiovasculares (CV) tales como muerte, infarto de miocardio (IM) o accidente cerebrovascular (ACV).
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

FARM. JULIÁN FIORI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 15911 - M.P. 20180

212

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 cirugía de revascularización miocárdica (CRM), 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 (ver *Posología y modo de administración*).

Eficacia clínica y seguridad

La evidencia clínica de la eficacia y seguridad de ticagrelor se deriva de dos ensayos de fase 3:

- El estudio PLATO [*PLATelet Inhibition and Patient Outcomes*], que compara ticagrelor con clopidogrel, ambos administrados en combinación con AAS y con otro tratamiento de referencia.
- El estudio PEGASUS TIMI-54 [*PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients*], que compara ticagrelor versus placebo en una población de pacientes tratados con AAS.

Estudio PLATO (síndromes coronarios agudos)

El estudio PLATO incluyó 18.624 pacientes que presentaban síntomas de angina inestable (AI), infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IMSEST) o infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMCEST) dentro de las 24 horas desde el inicio y, en un principio, se controlaron médicamente o con intervención coronaria percutánea (ICP), o CRM.

Eficacia clínica

Con un tratamiento de base con AAS diario, ticagrelor 90 mg dos veces al día mostró superioridad versus clopidogrel 75 mg al día en la prevención del criterio de valoración primario de eficacia de muerte CV, IM y ACV; con una diferencia debida a la mortalidad CV y el IM. Los pacientes recibieron una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel (pero podían recibir 600 mg en caso de necesidad de ICP) o de 180 mg de ticagrelor.

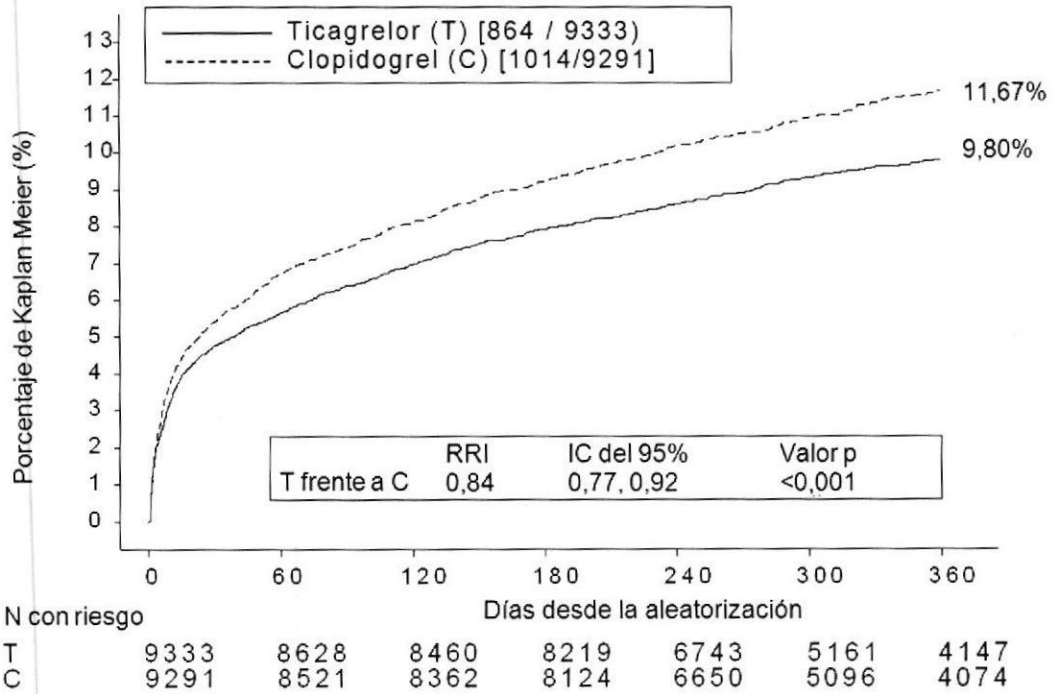
El resultado apareció precozmente (reducción del riesgo absoluto [RRA] de 0,6%, y reducción del riesgo relativo [RRR] del 12% a los 30 días), con un efecto del tratamiento constante durante todo el intervalo de 12 meses, alcanzando una RRA del 1,9% y una RRR del 16% al año. Esto sugiere que es apropiado tratar a pacientes con ticagrelor 90 mg dos veces al día durante 12 meses (ver *Posología y modo de administración*). El tratamiento de 54 pacientes con SCA con ticagrelor en lugar de clopidogrel prevendría un evento aterotrombótico; el tratamiento de 91 prevendría una muerte CV (ver Figura 1 y Tabla 1).

El efecto del tratamiento con ticagrelor frente a clopidogrel parece ser el mismo en todos los subgrupos de pacientes, incluyendo peso, género, antecedentes clínicos de diabetes

FARM. JULIAN FIORI
Asistente Técnico
M.N. 16611 - M.P. 28180

mellitus, accidente isquémico transitorio, ictus no hemorrágico o revascularización, tratamientos concomitantes incluyendo heparinas, inhibidores Gp IIb/IIIa e inhibidores de la bomba de protones (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*), diagnóstico final del episodio (IMCEST, IMSEST o AI) y la estrategia de tratamiento propuesta al momento de la aleatorización (invasiva o médica).
Se observó una interacción de los tratamientos débilmente significativa en relación con la región, según la cual el Hazard Ratio (cociente de riesgo, CR) para el criterio de valoración primario favorece a ticagrelor en el resto del mundo, pero favorece a clopidogrel en Norteamérica, que representa aproximadamente el 10% de la población total estudiada (valor *p* de la interacción = 0,045). Los análisis exploratorios sugieren una posible asociación con la dosis de AAS, dado que se observó una eficacia reducida de ticagrelor al aumentar las dosis de AAS. Las dosis diarias crónicas de AAS para acompañar a **BRILINTA®** deben ser de 75-150 mg (ver *Posología y modo de administración* y *Advertencias y precauciones*).
En la Figura 1 se indica el valor estimado del riesgo hasta un primer episodio del criterio de valoración primario de eficacia.

Figura 1 – Análisis del criterio de valoración primario combinado de muerte CV, IM y ACV (estudio PLATO)



N con riesgo							
T	9333	8628	8460	8219	6743	5161	4147
C	9291	8521	8362	8124	6650	5096	4074

Ticagrelor redujo la incidencia del criterio de valoración primario combinado en comparación con clopidogrel, tanto en los pacientes con AI/IMSEST como en los pacientes con IMCEST (Tabla 1). Por consiguiente, **BRILINTA®** 90 mg dos veces al día junto con una dosis baja de AAS se puede utilizar en pacientes con SCA (angina inestable, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST [IMSEST] o infarto de miocardio con elevación del segmento ST [IMCEST]); incluyendo los pacientes manejados médicamente, y aquellos que se manejan con intervención coronaria percutánea (ICP) o cirugía de revascularización miocárdica (CRM).

Tabla 1 – Análisis de criterios de valoración primario y secundario de eficacia (estudio PLATO)

Director Técnico - Ajuste de Cargo
AstraZeneca S.A.
M.N. 15611 - M.P. 20180

	Ticagrelor 90 mg dos veces al día (% de pacientes con eventos) N=9.333	Clopidogrel 75 mg una vez al día (% pacientes con eventos) N=9.291	RRA[a] (%/año)	RRR[a] (%) (IC 95%)	valor *P*
Muerte CV, IM (excl. IM silente) o ACV	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Intención de tratamiento invasivo	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Intención de tratamiento médico	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444[d]
Muerte CV	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
IM (excl. IM silente)[b]	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
ACV	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Mortalidad por cualquier causa, IM (excl. IM silente) o ACV	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
Muerte CV, IM total, ACV, IGR, IR, AIT, u otros AAT[c]	13,8	15,7	2,1	12 (5,19)	0,0006
Mortalidad por cualquier causa	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003[d]
Trombosis confirmada del *stent*	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123[d]

[a] RRA = reducción absoluta del riesgo; RRR= reducción del riesgo relativo = (1- razón de riesgos instantáneos) x 100%. Los valores con una RRR negativa indican un aumento del riesgo relativo.

[b] Excluyendo el IM silente.

[c] IGR = isquemia grave recurrente; IR = isquemia recurrente; AIT = accidente isquémico transitorio; AAT = acontecimiento arterio trombótico. IM total incluye el IM silente con fecha de inicio del acontecimiento fijada en la fecha de diagnóstico.

[d] Valor nominal de significación; todos los demás son estadísticamente significativos según un análisis jerárquico predefinido.

Subestudio genético de PLATO

La determinación del genotipo del CYP2C19 y el ABCB1 en 10.285 pacientes en el estudio PLATO proporcionó asociaciones de los grupos de genotipos con los resultados del ensayo.La superioridad de ticagrelor sobre clopidogrel en la reducción de los eventos CV mayores no se vio significativamente afectada por el genotipo del ABCB1 o del CYP2C19 del paciente. Al igual que en el estudio global, la hemorragia mayor total según la definición PLATO no se diferenció entre ticagrelor y clopidogrel, con independencia del genotipo del CYP2C19 o del ABCB1. La hemorragia mayor PLATO no relacionada a la CRM aumentó con ticagrelor en comparación con clopidogrel en pacientes con uno o más alelos con

FARM. JULIÁN FIORI
Apoderado
Astrazeneca S.A.
M.N. 16611 - M.P. 28180

pérdida de función del CYP2C19, pero fue similar al clopidogrel en pacientes sin alelos con pérdida de función.

Criterio de valoración combinado de eficacia y seguridad

El criterio de valoración combinado de eficacia y seguridad (muerte CV, IM, ACV, o hemorragia mayor total según la definición del estudio PLATO) indica que el beneficio clínico neto de ticagrelor en comparación con clopidogrel no finaliza por los acontecimientos hemorrágicos graves (RRA 1,4%, RRR 8%, RRI 0,92; p = 0,0257) en los 12 meses siguientes al SCA.

Seguridad clínica

Subestudio Holter

Para evaluar la aparición de pausas ventriculares y otros episodios arrítmicos durante el estudio PLATO, los investigadores realizaron una monitorización con Holter a un subgrupo de casi 3.000 pacientes, obteniéndose registros en casi 2.000 pacientes tanto en la fase aguda de su SCA como un mes después. La variable principal de interés fue la aparición de pausas ventriculares ≥3 segundos. El número de pacientes que presentaron pausas ventriculares fue mayor con ticagrelor (6,0%) que con clopidogrel (3,5%) en la fase aguda; el 2,2% y el 1,6%, respectivamente, después de un mes (ver *Advertencias y precauciones*). El aumento en las pausas ventriculares en la fase aguda del SCA fue más pronunciado en pacientes con ticagrelor con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC): 9,2% versus 5,4% en pacientes sin ICC previa; para los pacientes con clopidogrel, 4,0% y 3,6%, respectivamente.Este desequilibrio no ocurrió en el primer mes: 2,0% versus 2,1% para pacientes con ticagrelor con y sin antecedentes de ICC, respectivamente; y 3,8% versus 1,4% con clopidogrel. No se produjeron consecuencias clínicas adversas asociadas a dicho desequilibrio (como la implantación de un marcapasos) en esta población de pacientes.

Estudio PEGASUS (antecedentes de infarto de miocardio)

El estudio PEGASUS-TIMI 54 es un estudio multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo, que enroló 21.162 pacientes con antecedentes de IM y factores de riesgo CV adicionales tratados con bajas dosis de AAS (75-100 mg/día) con el fin de comparar la incidencia de eventos aterotrombóticos con dos dosis diferentes de ticagrelor (60 o 90 mg cada 12 horas) versus placebo.

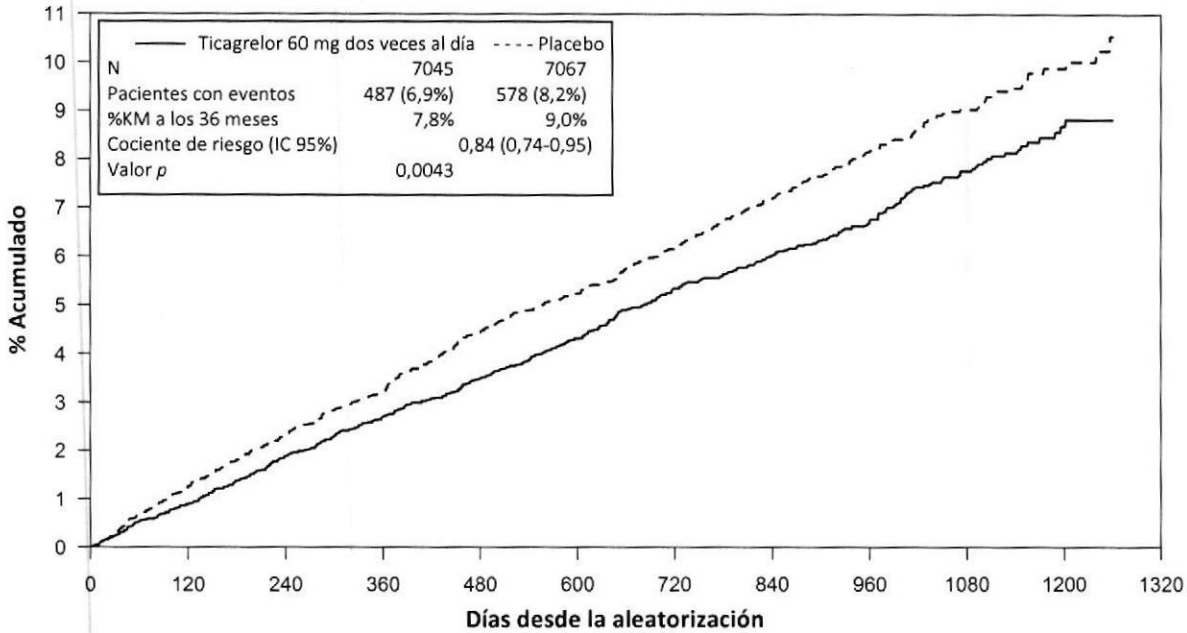
Los pacientes fueron elegibles para participar si tenían 50 o más años de edad, con antecedentes de IM entre 1 y 3 años antes de la aleatorización, y tenían al menos uno de los siguientes factores de riesgo de aterotrombosis: edad ≥65 años, diabetes mellitus con necesidad de medicación, un segundo IM previo, evidencia de enfermedad coronaria en múltiples vasos, o insuficiencia renal crónica en fase no terminal.

Los pacientes no fueron considerados elegibles si se había planeado utilizar un antagonista del receptor $P2Y_{12}$, dipiridamol, cilostazol o un fármaco anticoagulante durante el período del estudio; si tenían un trastorno hemorrágico o antecedentes de un ACV isquémico o hemorragia intracraneal, un tumor en el sistema nervioso central, o una anormalidad vascular intracraneal; si habían sufrido hemorragia gastrointestinal en los 6 meses previosuna cirugía mayor en los 30 días previos.

FARM. JULIAN FIORI
Director
M.N. 15611 - M.P. 20180

Eficacia clínica

Figura 2 – Análisis del criterio principal de valoración combinado de muerte CV, IM y ACV (PEGASUS)



N de riesgo

Ti 60 mg	7045	6948	6857	6784	6711	6357	5904	4926	3698	2055	710
Placebo	7067	6950	6842	6761	6658	6315	5876	4899	3646	2028	714

Tabla 2 – Análisis de los criterios de valoración de eficacia primario y secundario (PEGASUS)

	Ticagrelor 60 mg dos veces al día +AAS N = 7.045			AAS solo N = 7.067		valor *p*
Característica	**Pacientes con eventos**	**% KM**	**CR (IC 95%)**	**Pacientes con eventos**	**% KM**	
Criterio de valoración primario						

FARM. JULIAN FIORI
M.N. 15611 - M.P. 20180

	Ticagrelor 60 mg dos veces al día +AAS N = 7.045			AAS solo N = 7.067		valor *p*
Característica	**Pacientes con eventos**	**% KM**	**CR (IC 95%)**	**Pacientes con eventos**	**% KM**	
Combinación de muerte CV, IM o ACV	487 (6,9%)	7,8%	0,84 (0,74, 0,95)	578 (8,2%)	9,0%	0,0043 (s)
Muerte CV	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	0,0676
IM	285 (4,0%)	4,5%	0,84 (0,72, 0,98)	338 (4,8%)	5,2%	0,0314
ACV	91 (1,3%)	1,5%	0,75 (0,57, 0,98)	122 (1,7%)	1,9%	0,0337
Criterio de valoración secundario						
Muerte CV	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	-
Mortalidad por todas las causas	289 (4,1%)	4,7%	0,89 (0,76, 1,04)	326 (4,6%)	5,2%	-

El cociente de riesgo y los valores p se han calculado separadamente para ticagrelor versus placebo a partir del modelo de riesgos proporcionales de Cox con el grupo de tratamiento como única variable explicativa.
Porcentaje de KM calculado a 36 meses.
Nota: el número de primeros eventos para los componentes de muerte CV, IM y ACV son el número real de primeros eventos para cada componente y no se suman al número de eventos en el criterio de valoración combinado
(s) Indica significancia estadística.
IC= Intervalo de confianza; CV= Cardiovascular; CR= Cociente de riesgo; KM= Kaplan-Meier; IM= Infarto de miocardio; N= Número de pacientes.

Ambas dosis de ticagrelor fueron superiores al placebo en la prevención de eventos aterotrombóticos (criterio de valoración primario combinado: muerte CV, IM y ACV), con un efecto del tratamiento consistente a lo largo de todo el período del estudio, con una RRR del 16% y una RRA de 1,27% para ticagrelor 60 mg, y una RRR del 15% y una RRA de 1,19% para ticagrelor 90 mg.
Aunque los perfiles de eficacia de 90 mg y de 60 mg de ticagrelor fueron similares, hay evidencia de que la dosis menor tiene un mejor perfil de tolerabilidad y seguridad en relación con el riesgo de hemorragia y disnea. Por tanto sólo se recomienda **BRILINTA®** 60 mg dos veces al día administrado concomitantemente con AAS para la prevención de los eventos aterotrombóticos (muerte CV, IM y ACV) en pacientes con antecedentes de IM y un alto riesgo de desarrollar un evento aterotrombótico.
En relación con placebo, ticagrelor 60 mg dos veces al día redujo significativamente el criterio de valoración primario combinado de muerte CV, IM y ACV. Cada uno de los componentes contribuyó a la reducción en el criterio de valoración primario combinado (RRR de muerte CV del 17%, RRR de IM del 16%, y RRR de ACV del 25%).

La RRR para el criterio de valoración primario combinado desde el día 1 al día 360 (RRR del 17%) y desde el día 361 en adelante (RRR del 16%) fue similar. Los datos de eficacia y seguridad de ticagrelor a partir de 3 años de tratamiento ampliado son limitados.
No hubo evidencia de beneficio (no hubo reducción en el criterio de valoración primario de muerte CV, IM y ACV, pero sí hubo un aumento de sangrados mayores) cuando se inició ticagrelor 60 mg dos veces al día en pacientes clínicamente estables > 2 años desde el IM, o más de un año después de dejar el tratamiento previo con el inhibidor del receptor de ADP (ver *Posología y modo de administración*).
Seguridad clínica
La tasa de suspensión del tratamiento con ticagrelor 60 mg debido al sangrado y disnea fue superior en pacientes >75 años (42%) que en pacientes más jóvenes (rango: 23-31%), con una diferencia frente a placebo superior al 10% (42% frente al 29%) en >75 años.

Población pediátrica
La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con **BRILINTA®** en todos los grupos de la población pediátrica establecida en la indicación autorizada (ver *Posología y modo de administración* para consultar información sobre el uso pediátrico).

Propiedades farmacocinéticas:
Ticagrelor presenta una farmacocinética lineal y la exposición a ticagrelor y al metabolito activo (AR-C124910XX) son aproximadamente proporcionales a la dosis hasta 1.260 mg.

Absorción
Ticagrelor se absorbe rápidamente, con una mediana del $t_{máx}$ de 1,5 horas aproximadamente. La formación del principal metabolito circulante AR-C124910XX (también activo) de ticagrelor es rápida, con una mediana del $t_{máx}$ de 2,5 horas aproximadamente. Tras una dosis única oral de ticagrelor 90 mg en condiciones de ayuno en sujetos sanos, la $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ fue de 627 ng/ml y el AUC fue de 6.255 ng*h/ml en el estado estacionario.
La biodisponibilidad absoluta media de ticagrelor se estimó en un 36%. La ingestión de una comida rica en grasas aumentó en un 21% el AUC de ticagrelor y redujo en un 22% la $C_{máx}$ del metabolito activo, pero no tuvo efecto alguno en la $C_{máx}$ de ticagrelor ni en el AUC del metabolito activo. Estos pequeños cambios se consideraron de importancia clínica mínima; por consiguiente, 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 Cmáx 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

FARM. JULIAN FIORI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 18811 - M.P. 20180

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

Biotransformación
CYP3A4 es la principal enzima responsable del metabolismo de 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 de ticagrelor es AR-C124910XX, también activo según demuestra su unión *in vitro* al receptor $P2Y_{12}$ 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 de 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 $t_{1/2}$ 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 (ver *Posología y modo de administración*).
Población pediátrica
Ticagrelor no se ha evaluado en población pediátrica (ver *Posología y modo de administración* y *Características farmacológicas*).
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 (ver *Posología y modo de administración*).
En pacientes con enfermedad renal terminal en hemodiálisis, el AUC y la C_{max} de ticagrelor 90 mg administrado en un día sin diálisis fueron un 38% y un 51% mas altos comparados con sujetos con una función renal normal. Se observá un aumento similar en la exposición cuando ticagrelor se administró inmediatamente después de la diálisis (49 y 61% respectivamente) mostrando que ticagrelor no es dializable. La exposición del 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 (ver *Posología y forma de administración*)

Insuficiencia hepática
La $C_{máx}$ y el AUC de ticagrelor fueron un 12% y un 23% mayores en los pacientes con insuficiencia hepática leve que en sujetos sanos correspondientes, respectivamente; sin

FARM. JULIAN FIORI
Dir. Técnico
Astra Zeneca S.A.
M.N. 15811 - M.P. 20188

embargo, el efecto antiagregante 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 a 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 (ver *Posología y modo de administración* y *Advertencias y precauciones*).

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.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos correspondientes a ticagrelor y a su metabolito principal no han demostrado un riesgo inaceptable de efectos adversos para el ser humano tras realizar los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis únicas y repetidas y potencial genotóxico.

Se observó irritación gastrointestinal en varias especies animales a niveles de exposición clínicamente relevantes (ver *Reacciones adversas*).

En ratas hembra, ticagrelor a dosis altas presentó un aumento de la incidencia de tumores uterinos (adenocarcinomas) y un aumento de la incidencia de adenomas hepáticos. El mecanismo de los tumores uterinos se debe probablemente a un desequilibrio hormonal cuyo efecto en ratas conduce al desarrollo de tumores. El mecanismo para los adenomas hepáticos se debe probablemente a una inducción enzimática en el hígado específica en roedores. Por lo tanto, no se considera que los hallazgos carcinogenéticos tengan importancia en humanos.

En ratas se observaron anomalías menores en el desarrollo con la dosis de toxicidad materna (margen de seguridad de 5,1). En conejos se observó un ligero retraso en la madurez hepática y el desarrollo esquelético en fetos de madres con la dosis alta, sin que mostrasen toxicidad materna (margen de seguridad de 4,5).

Los estudios en ratas y conejos han mostrado toxicidad reproductiva, con un ligero descenso del aumento de peso materno y una reducción de la viabilidad neonatal y de peso al nacer, y retraso en el crecimiento. Ticagrelor produce ciclos irregulares (principalmente alargamiento del ciclo) en ratas hembra, pero no afectó a la fertilidad global en ratas macho y hembra. Los estudios farmacocinéticos llevados a cabo con ticagrelor radio-marcado han demostrado que el compuesto original y sus metabolitos se excretan en la leche de las ratas (ver *Fertilidad, embarazo y lactancia*).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Posología

Los pacientes tratados con **BRILINTA®** deben tomar también una dosis baja de mantenimiento de AAS de 75-150mg, diariamente, a menos que esté expresamente contraindicado.

FARM. JOSE ...
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 15611 - M.P. 20180

Síndromes coronarios agudos
El tratamiento con **BRILINTA®** 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 **BRILINTA®** 90 mg dos veces al día durante 12 meses en pacientes con SCA a menos que la interrupción esté clínicamente indicada (ver *Propiedades farmacodinámicas*).

Antecedentes de infarto de miocardio
BRILINTA® 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 *Propiedades farmacodinámicas*). El tratamiento se puede iniciar sin interrupción como terapia de continuación después del tratamiento inicial de un año con **BRILINTA®** 90 mg u otro inhibidor del receptor de adenosín difosfato (ADP) en pacientes con SCA con un riesgo alto de sufrir un evento 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 **BRILINTA®** más allá de 3 años de tratamiento ampliado.
Si fuera necesario un cambio de tratamiento, la primera dosis de **BRILINTA®** 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 **BRILINTA®**, 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 (ver *Propiedades farmacocinéticas*).
Insuficiencia renal
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver *Propiedades farmacocinéticas*). No hay datos disponibles sobre el tratamiento de los pacientes en diálisis renal y por lo tanto, ticagrelor no está recomendado en estos pacientes.
Insuficiencia hepática
Ticagrelor no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave y su uso en estos pacientes está por lo tanto contraindicado (ver *Contraindicaciones*). 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 (ver *Advertencias y precauciones* y *Propiedades farmacocinéticas*). No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (ver *Propiedades farmacocinéticas*).
Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de ticagrelor en niños menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Modo de administración
Vía de administración oral.
BRILINTA® puede administrarse con o sin alimentos.
Para los pacientes que no pueden tragar el(los) comprimido(s) entero(s), los comprimidos se pueden triturar en un polvo fino, mezclarse en medio vaso de agua y beberse inmediatamente. El vaso se debe enjuagar con medio vaso de agua adicional y beber el contenido. La mezcla también se puede administrar a través de una sonda nasogástrica

(CH8 o mayor). Es importante lavar el interior de la sonda nasogástrica con agua después de la administración de la mezcla.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver *Reacciones adversas*).
- Hemorragia patológica activa.
- Antecedentes de hemorragia intracraneal (ver *Reacciones adversas*).
- Insuficiencia hepática grave (ver *Posologia y modo de administración*, *Advertencias y precauciones* y *Propiedades farmacocinéticas*).
- La administración concomitante de ticagrelor con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir y atazanavir) está contraindicada, debido a que la co-administración puede llevar a un aumento considerable en la exposición a ticagrelor (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

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 la prevención de eventos aterotrombóticos (ver *Reacciones adversas* y *Propiedades farmacodinámicas*). 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 (ver *Contraindicaciones*).
- 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.

No existen datos en pacientes con ticagrelor en relación al beneficio hemostático de las transfusiones de plaquetas; la presencia de ticagrelor circulante puede inhibir a las plaquetas transfundidas. 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 eventos hemorrágicos clínicos (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).
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.
En los pacientes del estudio PLATO sometidos a una cirugía d erevascularización miocárdica (CRM), ticagrelor presentó más hemorragias que clopidogrel cuando se interrumpió 1 día antes de la cirugía, pero presentó una tasa de hemorragias graves similar a la de clopidogrel después de la interrupción del tratamiento 2 o más días antes de la cirugía (ver *Reacciones adversas*). Si un paciente va a someterse a una intervención quirúrgica

programada y no se requiere un efecto antiagregante plaquetario, debe suspenderse el tratamiento con ticagrelor 7 días antes de la intervención (ver *Propiedades farmacodinámicas*).

Pacientes con ACV isquémico previo
Se puede tratar a los pacientes con SCA con ACV isquémico previo con **BRILINTA®** hasta 12 meses (estudio PLATO).
En PEGASUS, no se incluyeron pacientes con antecedentes de IM con ACV isquémico previo. Por tanto, a falta de datos, no se recomienda el tratamiento más allá de un año en estos pacientes.

Insuficiencia hepática
El uso de ticagrelor está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver *Posología y modo de administración* y *Contraindicaciones*). Hay experiencia limitada con ticagrelor en pacientes con insuficiencia hepática moderada, por tanto, se aconseja precaución en estos pacientes (ver *Posología y modo de administración* y *Propiedades farmacocinéticas*).

Pacientes con riesgo de bradicardia
Al haberse observado pausas ventriculares, en su mayoría asintomáticas, en un estudio clínico previo, los pacientes con mayor riesgo 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) fueron 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 (ver *Propiedades farmacodinámicas*).
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 en el estudio PLATO 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) (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).
Durante el subestudio Holter en PLATO, más pacientes presentaron pausas ventriculares ≥3 segundos con ticagrelor que con clopidogrel durante la fase aguda de su SCA. El aumento de pausas ventriculares detectadas mediante Holter con ticagrelor fue mayor en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) que en la población general del estudio durante la fase aguda de SCA, pero no después de un mes con ticagrelor, ni en comparación con clopidogrel. No se produjeron consecuencias clínicas adversas asociadas a dicho desequilibrio (incluyendo síncope o la necesidad del implante de un marcapasos) en esta población de pacientes (ver *Propiedades farmacodinámicas*).

Disnea
La disnea se notificó en pacientes tratados con ticagrelor. La disnea habitualmente 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. Para consultar más detalles, ver *Reacciones adversas*.

FARM. JULIÁN FIORI
M.N. 15611 - M.P. 20180

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 (ver *Reacciones adversas*). 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 microangioática 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 esto 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 $P2Y_{12}$ 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 riesgo-beneficio 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.
Otros
En función de la relación observada en PLATO entre la dosis de mantenimiento de AAS y la eficacia relativa de ticagrelor en comparación con clopidogrel, no se recomienda la administración concomitante de ticagrelor con dosis altas de mantenimiento de AAS (>300 mg/día) (ver *Propiedades farmacodinámicas*).

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

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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 otros medicamentos sobre ticagrelor

Medicamentos metabolizados por CYP3A4

Inhibidores del CYP3A4

- Inhibidores potentes del CYP3A4: La administración concomitante de ketoconazol y ticagrelor aumentó la $C_{máx}$ y el AUC del ticagrelor 2,4 y 7,3 veces, respectivamente. La $C_{máx}$ 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 (ver *Contraindicaciones*).
- Inhibidores moderados del CYP3A4: La administración concomitante de diltiazem y ticagrelor aumentó la $C_{máx}$ en un 69% y el AUC 2,7 veces, y redujo la $C_{máx}$ 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.

Inductores del CYP3A

La administración concomitante de rifampicina y ticagrelor redujo la $C_{máx}$ y el AUC del ticagrelor en un 73% y un 86%, respectivamente. La $C_{máx}$ 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 de inhibidores orales del $P2Y_{12}$, 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

FARM. JULIAN FIORI
Director - Apoderado

FOLIO 226

pacientes con SCA, en los que no se puede suprimir la morfina la inhibición rápida del $P2Y_{12}$ se considere crucial, se puede considerar el uso de un inhibidor de $P2Y_{12}$ parenteral.

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.

Efectos de ticagrelor sobre otros medicamentos

Medicamentos metabolizados por CYP3A4

- Simvastatina: La administración concomitante de ticagrelor y simvastatina aumentó la $C_{máx}$ de la simvastatina en un 81% y el AUC en un 56%, y también aumentó la $C_{máx}$ 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 efectos adversos de la simvastatina y debe sopesarse frente a los beneficios potenciales. La simvastatina no afectó a las concentraciones plasmáticas de 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 40mg/día.
- Atorvastatina: La administración concomitante de atorvastatina y ticagrelor aumentó $l_{a\ Cmáx}$ del ácido de atorvastatina en un 23% y el AUC en un 36%. Se observaron incrementos similares en el AUC y la $C_{máx}$ de todos los metabolitos del ácido de atorvastatina. Esos incrementos no se consideran clínicamente significativos.
- No se puede excluir un efecto similar sobre otras estatinas metabolizadas por CYP3A4. Los pacientes en PLATO que recibieron ticagrelor tomaron diversas estatinas, sin problemas asociados con la seguridad de la estatina en el 93% de la cohorte de PLATO que tomaban estos medicamentos.

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 $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ 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 tricagrelor 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

FARM. JULIÁN FIORI
Director Técnico
M.N. 15617 - M.P. 20180

FOLIO 227

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 (ver *Advertencias y precauciones*). Sin embargo, no se observó ninguna evidencia de reacciones adversas clínicamente significativas en el estudio PLATO 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).

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 Gp IIb/IIIa por vía intravenosa, en tratamientos de corta duración (ver *Propiedades farmacodinámicas*). 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.

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 (ver *Datos preclínicos sobre seguridad*).
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 (ver *Datos preclínicos sobre seguridad*). 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.

FARM. JULIÁN FIORI
Director Técnico - Apoderado

FOLIO 228

Fertilidad
El ticagrelor no tuvo ningún efecto en la fertilidad masculina ni femenina en animales (ver *Datos preclínicos sobre seguridad*).

Efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas:
La influencia de ticagrelor sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Durante el tratamiento con ticagrelor se han notificado mareos y confusión. Por lo tanto, los pacientes que experimenten estos síntomas deben tener precaución mientras conducen o utilizan máquinas.

Incompatibilidades: No conocidas.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad
Se ha evaluado el perfil de seguridad de ticagrelor en dos grandes ensayos clínicos de fase 3 (PLATO y PEGASUS) incluyendo a más de 39.000 pacientes (ver *Propiedades farmacodinámicas*).
En PLATO, los pacientes que recibieron ticagrelor tuvieron una mayor incidencia de suspensión del tratamiento debido a eventos adversos que aquellos que recibieron clopidogrel (7,4% versus 5,4%). En PEGASUS, los pacientes que recibieron ticagrelor tuvieron una mayor incidencia de suspensión del tratamiento debido a eventos adversos en comparación con el placebo (16,1% para ticagrelor 60 mg versus 8,5% para placebo). Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes tratados con ticagrelor fueron hemorragia y disnea (ver *Advertencias y precauciones*).

Tabla de reacciones adversas
Se han identificado las siguientes reacciones adversas tras los estudios o se han notificado en experiencias post-comercialización con ticagrelor (Tabla 3).
Las reacciones adversas se indican según la Clasificación de Órganos y Sistemas (SOC) de MedDRA. Dentro de cada SOC, las reacciones adversas se ordenan por frecuencia. La frecuencia de las reacciones adversas se define mediante la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3 – Reacciones adversas según la frecuencia y Sistema de Clasificación de Órganos (SOC)

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Desconocidas
Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incluyendo quistes y pólipos)			Hemorragias tumorales[a]	
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Hemorragias por trastornos sanguíneos[b]			Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT)

FARM. JULIÁN FIORI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 19911 - M.P. 20180

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Desconocidas
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad incluyendo angioedema[c]	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperuricemia[d]	Gota/Artritis gotosa		
Trastornos psiquiátricos			Confusión	
Trastornos del sistema nervioso		Mareos, Síncope, Dolor de cabeza	Hemorragia intracraneal	
Trastornos oculares			Hemorragia ocular[e]	
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	Hemorragia en el oído	
Trastornos vasculares		Hipotensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Hemorragias en el sistema respiratorio[f]		
Trastornos gastrointestinales		Hemorragia gastrointestinal[g], Diarrea, Náuseas, Dispepsia, Estreñimiento	Hemorragia retroperitoneal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Hemorragias subcutáneas o dérmicas[h], Exantema, Prurito		
Trastornos musculoesqueléticos del tejido conectivo y del hueso			Hemorragias musculares[i]	
Trastornos renales y urinarios		Hemorragia del tracto urinario[j]		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Hemorragias del aparato reproductor[k]	
Exploraciones complementarias		Aumento de la creatinina sérica[d]		

FARM. JULIÁN FIORI
Director Técnico - Apoderado

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Desconocidas
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Hemorragia después del procedimiento, Hemorragias traumáticas[l]		

[a] por ejemplo, hemorragia por cáncer de vejiga, cáncer gástrico, cáncer de colon
[b] por ejemplo, aumento de la tendencia a sufrir hematomas, hematomas espontáneos, diátesis hemorrágica
[c] Identificado durante la poscomercialización
[d] Frecuencias derivadas de observaciones en analíticas (aumento del ácido úrico > límite superior de normalidad desde el valor basal por debajo o dentro del rango de referencia. Aumento de la creatinina >50% desde valor basal) y no de la mera frecuencia de notificación de eventos adversos.
[e] por ejemplo, hemorragia conjuntival, retinal, intraocular
[f] por ejemplo, epistaxis, hemoptisis
[g] por ejemplo, hemorragia gingival, hemorragia rectal, hemorragia por úlcera gástrica
[h] por ejemplo, equimosis, hemorragia cutánea, petequias
[i] por ejemplo, hemartrosis, hemorragia muscular
[j] por ejemplo, hematuria, cistitis hemorrágica
[k] por ejemplo, hemorragia vaginal, hematospermia, hemorragia posmenopáusica
[l] por ejemplo, contusión, hematoma traumático, hemorragia traumática

Descripción de algunas reacciones adversas

Hemorragias
Resultados de hemorragias en el estudio PLATO
En la tabla 4 se muestran los resultados globales de la frecuencia de hemorragia ocurridas en el estudio PLATO.

Tabla 4 - Análisis de los eventos hemorrágicos globales, estimaciones de Kaplan-Meier a los 12 meses (PLATO)

	Ticagrelor 90 mg dos veces al día N=9.235	Clopidogrel N=9.186	*valor p**
PLATO Mayor Total	11,6	11,2	0,4336
PLATO Mayor Mortal/ Potencialmente Mortal	5,8	5,8	0,6988
PLATO Mayor no relacionada con CRM	4,5	3,8	0,0264
PLATO Mayor no relacionadas con un procedimiento	3,1	2,3	0,0058
PLATO Mayor Total + Menor	16,1	14,6	0,0084
PLATO Mayor + Menor no relacionadas con un procedimiento	5,9	4,3	<0,0001
Mayor según la escala TIMI	7,9	7,7	0,5669
Mayor + Menor según la escala TIMI	11,4	10,9	0,3272

Definiciones de las categorías de hemorragias:

FARM. JULIAN FIORI
Director Técnico - Apoderado

Mayor Mortal/ Potencialmente Mortal: Clínicamente aparente con una disminución de >50 g/L de hemoglobina o transfusión de ≥4 unidades de hematíes; o mortal; o intracraneal; o intrapericardial con taponamiento cardíaco; o con shock hipovolémico o hipotensión grave requiriendo vasopresores o cirugía.
Otros Mayores: Clínicamente aparente con una disminución de 30-50 g/L de hemoglobina o transfusión de 2-3 unidades de hematíes; o significativamente discapacitante.
Hemorragia Menor: Requiere intervención médica para parar o tratar la hemorragia.
Mayor según la escala TIMI: Clínicamente aparente con una disminución de >50 g/L en la hemoglobina o hemorragia intracraneal.
Menor según la escala TIMI: Clínicamente aparente con una disminución de 30-50 g/L de hemoglobina.
* valor *p* calculado desde el modelo de riesgos proporcionales de Cox con el grupo de tratamiento como la única variable explicativa.

Ticagrelor y clopidogrel no se diferenciaron en cuanto a las tasas de hemorragia PLATO Mayor Mortal/Potencialmente Mortal, hemorragia PLATO Mayor Total, Hemorragia Mayor según la escala de TIMI o Hemorragia Menor según la escala de TIMI (Tabla 4). Sin embargo, hubo más hemorragia PLATO Mayor + Menor combinada con ticagrelor en comparación con clopidogrel. Pocos pacientes incluidos en PLATO presentaron hemorragias mortales: 20 (0,2%) con ticagrelor y 23 (0,3%) con clopidogrel (ver *Advertencias y precauciones*).
Ni la edad, sexo, peso, raza, región geográfica, enfermedades coexistentes, tratamientos concomitantes y antecedentes clínicos, incluyendo ACV previo o accidente isquémico transitorio, pronosticaron ni la hemorragia total ni la hemorragia PLATO Mayor no relacionada con un procedimiento. Por lo tanto, no se identificó ningún grupo de riesgo concreto para ningún tipo de hemorragia.

Hemorragia relacionada con CRM: En PLATO, 42% de 1.584 pacientes (12% de la cohorte) que fueron sometidos a una cirugía de revascularización miocárdica (CRM) presentaron una hemorragia PLATO Mayor Mortal/Potencialmente Mortal, sin diferencia entre los grupos de tratamiento. La Hemorragia Mortal relacionada con la CRM ocurrió en 6 pacientes de cada grupo de tratamiento (ver *Advertencias y precauciones*).

Hemorragias no relacionadas con la CRM y hemorragias no relacionadas con un procedimiento: Ticagrelor y clopidogrel no se diferenciaron en cuanto a las hemorragias Mayor Mortal/Potencialmente Mortal no relacionadas con la CRM según definición de PLATO, pero las hemorragias Mayor Total, Mayor según la escala TIMI y Mayor + Menor según la escala TIMI, según definición de PLATO, fueron más comunes con ticagrelor. De forma similar, al eliminar todas las hemorragias relacionadas con procedimientos, hubo más hemorragias con ticagrelor que con clopidogrel (Tabla 4). La interrupción del tratamiento debido a hemorragia no relacionada con un procedimiento fue más habitual con ticagrelor (2,9%) que con clopidogrel (1,2%; p<0,001).

Hemorragias intracraneales: Se produjeron más hemorragias intracraneales no relacionadas con un procedimiento con ticagrelor (n=27 hemorragias en 26 pacientes, 0,3%) que con clopidogrel (n=14 hemorragias, 0,2%), de las cuales, 11 de las hemorragias con ticagrelor y 1 con clopidogrel fueron mortales. No hubo diferencia en las hemorragias mortales totales.

Resultados de hemorragias en PEGASUS
En la Tabla 5 se muestran los resultados generales de eventos de hemorragias en el estudio PEGASUS.

FARM. JULIÁN FIORI
Director Técnico - Apoderado
AMBAR LABORATORIOS S.A.
M.N. 15011 - M.P. 20180

232

Tabla 5 – Análisis de eventos de hemorragias globales, estimaciones de Kaplan-Meier a 36 meses (PEGASUS)

	Ticagrelor 60 mg dos veces al día N=6.958		Placebo N=6.996	
Criterios de valoración de seguridad	**%KM**	**Cociente de riesgo (IC 95%)**	**%KM**	**valor *p***
Categorías de hemorragias definidas por TIMI				
Mayor según la escala TIMI	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	<0,0001
Mortal	0,3	1,00 (0,44, 2,27)	0,3	1,0000
HIC	0,6	1,33 (0,77, 2,31)	0,5	0,3130
Otra Mayor según la escala TIMI	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	<0,0001
Mayor o Menor según la escala TIMI	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	<0,0001
Mayor o Menor según la escala TIMI o que precisa atención médica	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	<0,0001
Categorías de hemorragias definidas por PLATO				
PLATO Mayor	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	<0,0001
Mortal/Potencialmente mortal	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	<0,0001
Otra PLATO Mayor	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	<0,0001
PLATO Mayor o Menor	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	<0,0001

Definición de las categorías de hemorragias:
Mayor según la escala TIMI: Hemorragia mortal, o cualquier hemorragia intracraneal, o signos clínicamente manifiestos de hemorragia asociada a caída en la hemoglobina (Hgb) >50 g/l, o cuando la Hgb no esté disponible, una caída en el hematocrito (Hct) del 15%.
Mortal: Evento hemorrágico que conduce directamente a la muerte en el plazo de 7 días.
HIC: Hemorragia intracraneal.
Otra mayor según la escala TIMI: Hemorragia Mayor según la escala TIMI no mortal y no HIC.
Menor según la escala TIMI: Clínicamente aparente con un descenso de 30-50 g/l en la hemoglobina.
Hemorragia que precisa atención médica según la escala TIMI: Hemorragia que precisa intervención, o que conduce a hospitalización, o que da lugar a evaluación.
Hemorragia PLATO mayor mortal/potencialmente mortal: Hemorragia mortal, o cualquier hemorragia intracraneal, o hemorragia intrapericardíaca con tamponamiento cardíaco, o con choque hipovolémico o hipotensión grave que precisa vasopresores/ inotrópicos o cirugía o clínicamente aparente con disminución >50 g/l en la hemoglobina, o 2-3 unidades de glóbulos rojos transfundidas.

FARM. JULIÁN FIORI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.P. 20180

233

Otra PLATO mayor: Hemorragia discapacitante significativamente, o clínicamente aparente con disminución de 30-50 g/l en la hemoglobina, o 2-3 unidades de glóbulos rojos transfundidas.
PLATO menor: Precisa intervención médica para parar o tratar la hemorragia.

En PEGASUS, la hemorragia mayor según la escala TIMI para ticagrelor 60 mg dos veces al día fue mayor que para placebo. No se observó aumento en el riesgo de hemorragia para hemorragia mortal y se observó solo un aumento menor en las hemorragias intracraneales, comparado con placebo. Se observaron pocos eventos de hemorragias mortales en el estudio, 11 (0,3%) con ticagrelor 60 mg y 12 (0,3%) con placebo. El aumento en el riesgo observado de hemorragia mayor según la escala TIMI con ticagrelor 60 mg se debió principalmente a una mayor frecuencia de otras hemorragias mayores según la escala TIMI motivadas por eventos gastrointestinales.
Se observaron patrones hemorrágicos aumentados similares al tipo mayor según la escala TIMI para las categorías de hemorragias mayor o menor según la escala TIMI y PLATO mayor y PLATO mayor o menor (ver Tabla 5). La suspensión del tratamiento debida a hemorragia fue más frecuente con ticagrelor 60 mg comparado con placebo (6,2% y 1,5%, respectivamente). La mayoría de estas hemorragias fueron de menor gravedad (clasificadas como hemorragias que precisan atención médica según la escala TIMI), por ejemplo epistaxis, contusiones y hematomas.
El perfil de hemorragias de ticagrelor 60 mg fue constante entre múltiples subgrupos predefinidos (por ejemplo, por edad, sexo, peso, raza, región geográfica, enfermedades concomitantes, tratamiento concomitante y antecedentes médicos) para los eventos de hemorragias del tipo mayor según la escala TIMI, mayor o menor según la escala TIMI o PLATO mayor.

Hemorragia intracraneal: se notificaron hemorragias intracraneales (HIC) espontáneas en tasas similares para ticagrelor 60 mg y placebo (n=13, 0,2% en ambos grupos de tratamiento). Las HIC traumáticas y procedimentales mostraron un menor aumento con el tratamiento con ticagrelor 60 mg (n=15, 0,2%) comparado con placebo (n=10, 0,1%). Hubo 6 HIC mortales con ticagrelor 60 mg y 5 HIC mortales con placebo. La incidencia de hemorragia intracraneal fue baja en ambos grupos de tratamiento dada la comorbilidad y los factores de riesgo CV de la población en estudio.

Disnea
Disnea, una sensación de falta de aire, se ha notificado en pacientes tratados con **BRILINTA®**. En el estudio PLATO, los eventos adversos (EA) relacionados con la disnea (disnea, disnea en reposo, disnea de esfuerzo, disnea paroxística noctura y disnea nocturna) en conjunto se registraron en un 13,8% de los pacientes tratados con ticagrelor 90 mg dos veces al día y en un 7,8% de los pacientes tratados con clopidogrel 75 mg una vez al día. Los investigadores consideraron la disnea causalmente relacionada con el tratamiento en el 2,2% de los pacientes tratados con ticagrelor y en el 0,6% de los tratados con clopidogrel en el estudio PLATO, y pocos casos fueron graves (0,14% ticagrelor; 0,02% clopidogrel), (ver *Advertencias y precauciones*). La mayoría de los eventos adversos de disnea fueron de intensidad leve a moderada y frecuentemente se resolvieron sin necesidad de suspender el tratamiento.
En comparación con clopidogrel, los pacientes con asma/EPOC tratados con ticagrelor pueden presentar un aumento del riesgo de experimentar disnea no grave (3,29% con ticagrelor frente a 0,53% con clopidogrel) y disnea grave (0,38% con ticagrelor frente a 0% con clopidogrel). En términos absolutos, este riesgo fue mayor en la población global de PLATO. Ticagrelor debe emplearse con precaución en pacientes con antecedentes de asma y/o EPOC (ver *Advertencias y precauciones*).

FARM. JULIAN FIORI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 18.201

Aproximadamente el 30% los casos remitieron en el plazo de 7 días. El estudio PLATO incluía pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva inicial, EPOC o asma; era más probable que estos pacientes, así como los pacientes de edad avanzada, registraran disnea. Para **BRILINTA®**, 0,9% de los pacientes interrumpieron la medicación de estudio debido a la disnea en comparación con un 0,1% que tomaban clopidogrel. La mayor incidencia de disnea con **BRILINTA®** no está asociada a la aparición o empeoramiento de una enfermedad cardíaca o pulmonar (ver *Advertencias y precauciones*). **BRILINTA®** no afecta las pruebas de la función respiratoria.
En el estudio PEGASUS se notificó disnea en el 14,2% de los pacientes que recibieron ticagrelor 60 mg dos veces al día y en el 5,5% de los pacientes que recibieron placebo. Como en el estudio PLATO, la disnea notificada con mayor frecuencia fue leve o moderada en intensidad (ver *Advertencias y precauciones*). Los pacientes que notificaron disnea tendían a ser personas más mayores y presentaban antecedentes de disnea, EPOC o asma más frecuentemente.

Exploraciones complementarias
Aumentos de ácido úrico: En el estudio PLATO, el ácido úrico sérico aumentó hasta por encima del límite superior de normalidad en el 22% de los pacientes tratados con ticagrelor, frente al 13% de los pacientes tratados con clopidogrel. Las cifras correspondientes en el estudio PEGASUS fueron 9,1%, 8,8% y 5,5% con ticagrelor 90 mg, 60 mg y placebo, respectivamente. La media de ácido úrico sérico aumentó en aproximadamente un 15% con ticagrelor en comparación con casi un 7,5% con clopidogrel, y una vez interrumpido el tratamiento, disminuyó a aproximadamente un 7% con ticagrelor pero no se observaron disminuciones con clopidogrel. En el estudio PEGASUS, se observó un aumento reversible en los niveles medios de ácido úrico del 6,3% y 5,6% para ticagrelor 90 mg y 60 mg, respectivamente, frente a una disminución del 1,5% en el grupo placebo. En el estudio PLATO, la frecuencia de artritis gotosa fue de 0,2% para ticagrelor frente a 0,1% para clopidogrel. Las cifras correspondientes de gota/artritis gotosa en el estudio PEGASUS fueron 1,6%, 1,5% y 1,1% para ticagrelor 90 mg, 60 mg y placebo, respectivamente.

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.

SOBREDOSIS:

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 (ver *Reacciones adversas*).
En caso de una sobredosis, pueden ocurrir las reacciones adversas descritas anteriormente y se debe considerar la monitorización ECG.
No existe actualmente ningún antídoto conocido para neutralizar los efectos de ticagrelor, y no cabe esperar que el medicamento sea dializable (ver *Advertencias y precauciones*). 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. Si apareciera hemorragia, deben tomarse las medidas de apoyo oportunas.

FARM. JULIAN FIORI
Director Técnico - Apoderado

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:
Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247
Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

País de procedencia: Suecia
Elaborado y acondicionado en: AstraZeneca AB, Gärtunavägen, SE-151 85 Södertälje, Suecia.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.,** Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.538. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

BRILINTA® es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT Nro.

FARM. JULIÁN FIORI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 19911 - M.P. 20180

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-14041598-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 3 de Marzo de 2020

Referencia: EX-2020-04614841 PROSP 60mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 42 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.03 14:48:53 -03:00

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.03 14:48:56 -03:00

FOLIO 80 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

(Prospecto para prescribir)

BRILINTA®
TICAGRELOR 90 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta | Industria Sueca

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene: Ticagrelor 90 mg. Excipientes: Manitol; Fosfato dibásico de calcio; Estearato de magnesio; Glicolato sódico de almidón; Hidroxipropilcelulosa; Talco; Dióxido de titanio; Óxido férrico amarillo; Polietilenglicol 400; Hipromellosa 2910., c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: B01AC24
Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la agregación plaquetaria excluyendo heparina.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

BRILINTA®, coadministrado con ácido acetilsalicílico (AAS), está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos con síndromes coronarios agudos (SCA) o antecedentes de infarto de miocardio (IM) y alto riesgo de desarrollar un evento aterotrombótico (véase también en ¨Posología y forma de administración¨ y ¨Propiedades farmacodinámicas¨).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de acción:

BRILINTA® contiene ticagrelor, un miembro de la clase química de las ciclopentiltriazolpirimidinas (CPTP), que es un antagonista oral, de acción directa, selectivo y de unión reversible a los receptores $P2Y_{12}$, que previene la activación y agregación de las plaquetas dependiente de $P2Y_{12}$ mediada por el adenosín difosfato (ADP). El ticagrelor no previene la unión del ADP, pero cuando se une al receptor $P2Y_{12}$ 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 cardiovasculares tales como muerte, infarto de miocardio o ACV.

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

FARM. JUAN FIORI
Director Técnico
M.N. 15611 - M.P. 20180

IF-2020-05208329-APN-DERMAANMAT

claramente dilucidada una relación entre los aumentos en adenosina observados y los resultados clínicos (ej.: morbilidad-mortalidad).

Efectos farmacodinámicos:
Inicio de acción:
En pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) estable tratados con AAS, ticagrelor muestra un rápido inicio de efecto farmacológico, como se demuestra mediante una inhibición media de la agregación de plaquetas (IPA) para ticagrelor de alrededor de 41% a las 0,5 horas después de una dosis de carga de 180 mg, con el efecto máximo de la IPA de 89% en 2-4 horas después de la dosis, y mantenido entre 2-8 horas. El 90% de los pacientes tenían IPA >70% a las 2 horas después de la dosis.
Finalización de la acción:
Si se prevé un procedimiento de cirugía de bypass coronario, el riesgo de sangrado para ticagrelor es mayor en comparación con clopidogrel cuando se interrumpió en el plazo de menos de 96 horas antes del procedimiento.
Datos sobre cambios de tratamiento:
El cambio de clopidogrel 75 mg a ticagrelor 90 mg dos veces al dia produce un aumento absoluto del IPA de 26,4%, mientras que el cambio de ticagrelor a clopidogrel da como resultado una disminución absoluta del IPA de 24,5%. Los pacientes pueden ser cambiados de clopidogrel a ticagrelor sin ninguna interrupción del efecto antiplaquetario (ver *Posología y modo de administración*).

Eficacia clínica y seguridad:
La evidencia clínica de la eficacia y seguridad de ticagrelor se deriva de dos ensayos de fase 3:

- El estudio PLATO [PLATelet Inhibition and Patient Outcomes], que compara ticagrelor con clopidogrel, ambos administrados en combinación con AAS.
- El estudio PEGASUS TIMI-54 [PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients], que compara ticagrelor con placebo, ambos administrados en combinación con AAS.

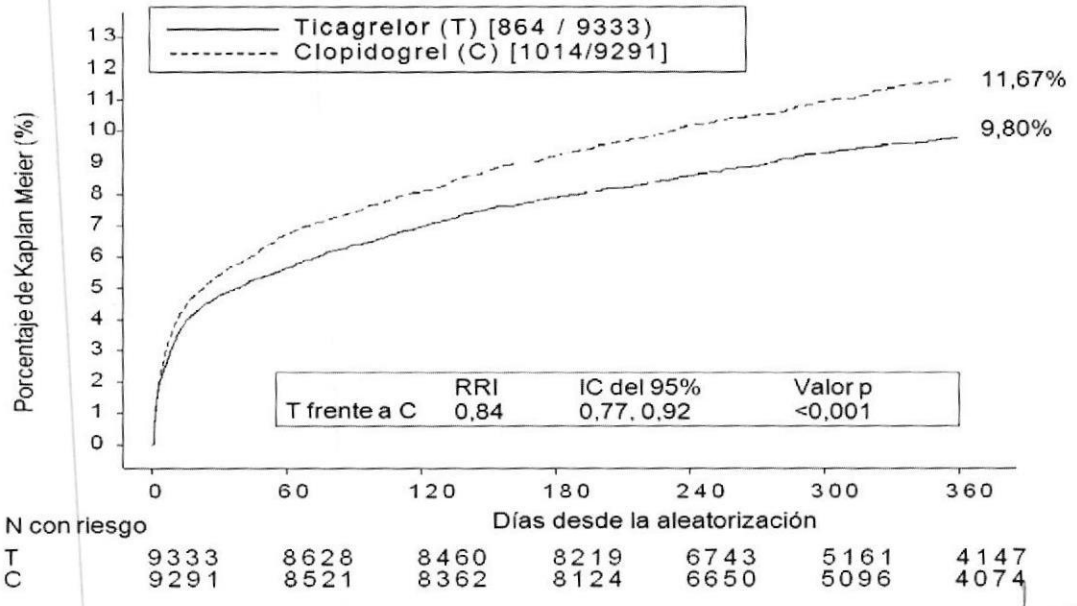
Estudio PLATO (síndromes coronarios agudos)
El estudio PLATO incluyó 18.624 pacientes que se presentaron dentro de las 24 horas del inicio de los síntomas de un síndrome coronario agudo, incluyendo angina inestable (AI), infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (NSTEMI) o infarto de miocardio con elevación del ST (STEMI), tratados médicamente, con intervención coronaria percutánea (PCI), o con cirugía de bypass coronario (CABG) (ver *Indicaciones*).

Eficacia clínica
Sobre una base de AAS administrada diariamente, ticagrelor 90 mg dos veces al día demostró superioridad frente a clopidogrel 75 mg al día en la prevención del criterio de valoración primario de muerte cardiovascular (CV), infarto de miocardio (IM), o accidente cerebrovascular (ACV), debido principalmente a una menor incidencia de muerte cardiovascular e infarto de miocardio. Los pacientes recibieron una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel (preferentemente 600 mg en caso de PCI) o 180 mg de ticagrelor.

IF-2020-05208799-APN-DERM#ANMAT
Página 2 de 27
2020-3-4234

El resultado apareció tempranamente (reducción del riesgo absoluto [RRA] de 1,0% y reducción del riesgo relativo [RRR] de 12% a los 30 días), con un efecto de tratamiento constante durante el período completo de 12 meses, con una RRA de 1,9% por año y una RRR de 16%. Esto sugiere que es apropiado tratar a pacientes con ticagrelor 90 mg dos veces al día hasta por 12 meses (ver *Posología y modo de administración*). El tratamiento de 54 pacientes con síndrome coronario agudo con ticagrelor en lugar de clopidogrel durante un año evitará un evento aterotrombótico (muerte cardiovascular, IM o ACV); el tratamiento de 91 pacientes prevendrá una muerte cardiovascular (ver *Figura 1* y *Tabla 1*).
El efecto del tratamiento con ticagrelor comparado con clopidogrel parece consistente a través de varios subgrupos, incluyendo a pacientes analizados en función de su peso, sexo, antecedentes médicos (de diabetes mellitus, accidente isquémico transitorio, ACV no hemorrágico, o de revascularización miocárdica); tratamientos concomitantes (incluyendo heparinas, inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa e inhibidores de la bomba de protones; ver *Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción*), diagnóstico final (STEMI, NSTEMI, o AI), y tipo de tratamiento implementado (invasivo o médico).
Se observó una interacción levemente significativa del tratamiento con la región geográfica en donde fue implementado, donde la razón de riesgo (HR) para el criterio de valoración primario favorece a ticagrelor en el resto del mundo, pero favorece a clopidogrel en América del Norte, lo que representa aproximadamente el 10% de la población total estudiada (p de la interacción= 0,045).Los análisis exploratorios sugieren una posible asociación con la dosis de AAS, de manera tal que se observó eficacia reducida con ticagrelor con dosis crecientes de AAS. Las dosis diarias de AAS para acompañar **BRILINTA®** deben ser de 75-150 mg/día (ver *Posología y modo de administración* y *Advertencias y precauciones especiales de uso*).
La Figura 1 muestra la estimación del riesgo a la primera ocurrencia de cualquier evento en el criterio de valoración combinado de eficacia.

Figura 1 – Análisis del criterio principal de valoración clínica combinado de muerte CV, IM y ACV (estudio PLATO)



BRILINTA® redujo la ocurrencia del criterio de valoración combinado primario en comparación con clopidogrel tanto en la población con AI/NSTEMI como con STEMI (Tabla 1). Por consiguiente, **BRILINTA®** 90 mg dos veces al día junto con una dosis baja de AAS se puede utilizar en pacientes con SCA (angina inestable, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST [NSTEMI] o infarto de miocardio con elevación del segmento ST [STEMI]); incluyendo los pacientes manejados médicamente, y aquellos que se manejan con intervención coronaria percutánea (PCI) o con cirugía de by pass coronario (CABG).

Tabla 1 – Análisis de criterios de valoración principal y secundaria (estudio PLATO)

	Ticagrelor 90 mg dos veces al día (% de pacientes con evento) N = 9333	**Clopidogrel 75 mg una vez al día (% de pacientes con evento) N = 9291**	**RRA[a] (% anual)**	**RRR[a] (%) (IC del 95%)**	**Valor *p***
Muerte CV +IM (excluye IM asintomático) + ACV	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Programados para procedimiento invasivo	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Programados para tratamiento médico	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444[d]
Mortalidad CV	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
IM (excluye IM asintomático)[b]	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
ACV	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Mortalidad por todas las causas + IM (excluye IM asintomático) + ACV	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
Muerte CV + IM total + ACV + IRG + IR + ATI + otros EAT[c]	13,8	15,7	2,1	12 (5,19)	0,0006
Mortalidad por todas las causas	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003[d]
Trombosis confirmada del *stent*	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123[d]

[a] RRA = reducción del riesgo absoluto; RRR= reducción del riesgo relativo (1 – razón de riesgo) x 100. Los valores negativos de RRR indican un aumento del riesgo relativo.

[b] Excluyendo el infarto de miocardio asintomático.

[c] IRG = isquemia recidivante grave; IR = isquemia recidivante; AIT = accidente isquémico transitorio; EAT = episodio aterotrombótico. "IM total" incluye el IM asintomático, fijando como fecha del acontecimiento la fecha del diagnóstico.

[d] Valor nominal de significación; todas las demás diferencias son formalmente significativas según los análisis jerárquicos predefinidos.

FARM. JULIAN FIORI
Director Técnico Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 15011 - M.P. 20180

IF-2020-05208329-APN-DERMAN#MAT

Subestudio genético PLATO:
La genotipificación para CYP2C19 y ABCB1 de 10.285 pacientes en el estudio PLATO permitió estudiar la relación entre distintos genotipos con los resultados clínicos. La superioridad de ticagrelor sobre clopidogrel en la reducción de eventos cardiovasculares mayores no se vio afectada significativamente por pacientes del genotipo CYP2C19 o ABCB1. Al igual que en el estudio PLATO general, el total de sangrado mayor PLATO no difirió entre ticagrelor y clopidogrel, independientemente del genotipo CYP2C19 o ABCB1. La hemorragia mayor no relacionada a cirugía cardíaca en PLATO se incrementó con ticagrelor en comparación con clopidogrel en pacientes con pérdida de uno o más alelos funcionales CYP2C19, pero fue similar a clopidogrel en pacientes sin pérdida del alelo funcional.

Compuesto combinado de eficacia y seguridad:
Un punto final clínico combinado de eficacia y seguridad (muerte CV, IM, ACV o hemorragia "mayor total" definida por el estudio PLATO) indica que el beneficio en la eficacia de ticagrelor en comparación con clopidogrel se mantiene, aun considerando los eventos de sangrado mayor (RRA 1,4%, RRR 8%, HR 0,92, p=0,0257) más de 12 meses después del SCA.

Seguridad Clinica

Subestudio Holter
Para evaluar la aparición de pausas ventriculares y otros episodios arrítmicos durante el estudio PLATO, los investigadores realizaron una monitorización con Holter a un subgrupo de casi 3.000 pacientes, obteniéndose registros en casi 2.000 pacientes tanto en la fase aguda de su SCA como un mes después. La variable principal de interés fue la aparición de pausas ventriculares ≥3 segundos. El número de pacientes que presentaron pausas ventriculares fue mayor con ticagrelor (6,0%) que con clopidogrel (3,5%) en la fase aguda; el 2,2% y el 1,6%, respectivamente, después de un mes (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). El aumento en las pausas ventriculares en la fase aguda del SCA fue más pronunciado en pacientes con ticagrelor con antecedentes de ICC (9,2% frente a 5,4% en pacientes sin ICC previa; para los pacientes con clopidogrel, 4,0% en los que sí tenían frente a 3,6% en los que no tenían ICC previa). Esta diferencia no ocurrió en el primer mes: 2,0% frente a 2,1% para pacientes con ticagrelor con y sin antecedentes de ICC, respectivamente; y 3,8% frente a 1,4% con clopidogrel. No se produjeron consecuencias clínicas adversas asociadas a dichas diferencias (como la implantación de un marcapasos) en esta población de pacientes.

Estudio PEGASUS (antecedentes de infarto de miocardio)
El estudio PEGASUS TIMI-54 fue un estudio multicéntrico internacional de 21.162 pacientes, basado en eventos clínicos, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, de grupos paralelos, para evaluar la prevención de los eventos aterotrombóticos con ticagrelor administrado en 2 diferentes dosis (bien 90 mg dos veces al día o bien 60 mg dos veces al día) combinado con una dosis baja de AAS (75-150 mg al día), comparado con tratamiento con AAS solo en pacientes con antecedentes de IM y factores de riesgo adicionales para aterotrombosis.
Los pacientes fueron elegibles para participar si tenían 50 o más años de edad, con antecedentes de IM (de 1 a 3 años antes de la aleatorización), y tenían al menos uno de los siguientes factores de riesgo de aterotrombosis: edad ≥65 años, diabetes mellitus que requiere

FARM. JUAN FIORI
Director Técnico
M.N. 15611 - M.P. 20180

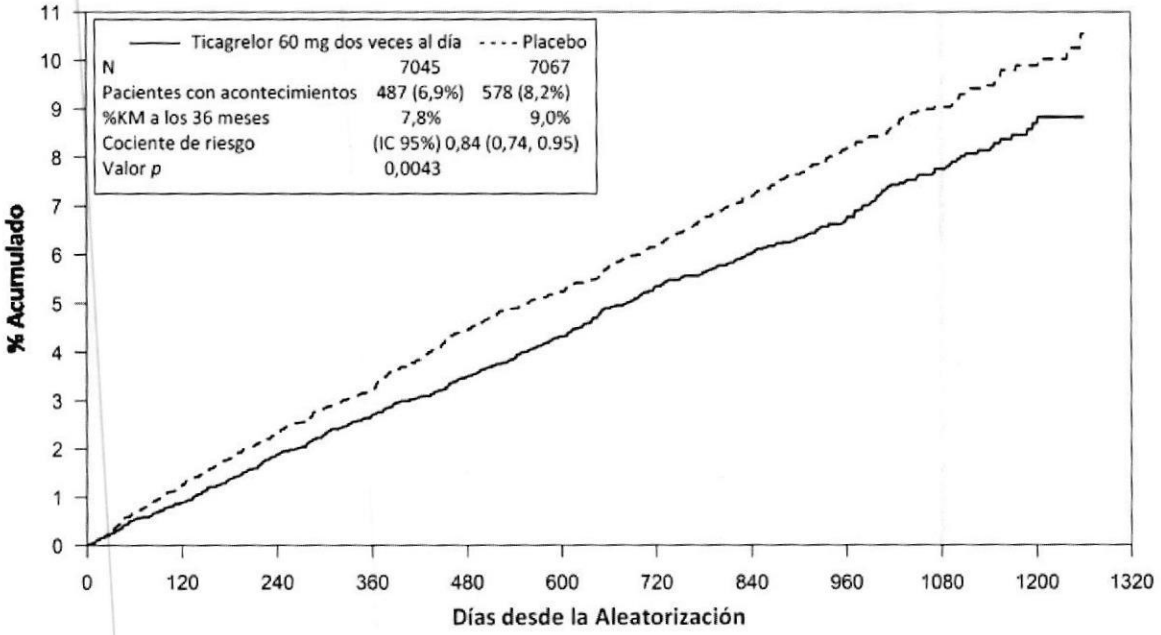
IF-2020-05208399-APN-DERMAAMAT

medicación, un segundo IM previo, evidencia de enfermedad coronaria en múltiples vasos, o disfunción renal crónica en fase no terminal.

Los pacientes no fueron considerados elegibles si se había planeado utilizar un antagonista del receptor de P2Y12, dipiridamol, cilostazol o tratamiento anticoagulante durante el período del estudio; si tenían un trastorno hemorrágico o antecedentes de un ACV isquémico o hemorragia intracraneal, un tumor en el sistema nervioso central, o una anormalidad vascular intracraneal; si habían sufrido hemorragia gastrointestinal en los 6 meses anteriores o una cirugía mayor en los 30 días previos.

Eficacia clínica

Figura 2 - Análisis del criterio principal de valoración clínica combinado de muerte CV, IM y ACV (estudio PEGASUS)



N de riesgo											
Ti 60 mg	7045	6948	6857	6784	6711	6357	5904	4926	3698	2055	710
Placebo	7067	6950	6842	6761	6658	6315	5876	4899	3646	2028	714

FARM. JU...
Director Técnico - Apoderado
M.N. 15911 - M.P. 20180

Tabla 2 - Análisis de los criterios de valoración de la eficacia principal y secundario (estudio PEGASUS)

	Ticagrelor 60 mg dos veces al día +AAS N = 7.045			AAS solo N = 7.067		valor *p*
Característica	**Pacientes con eventos**	**% KM**	**CR (IC 95%)**	**Pacientes con eventos**	**% KM**	
Criterio de valoración principal						
Combinación de muerte CV/IM/ACV	487 (6,9%)	7,8%	0,84 (0,74, 0,95)	578 (8,2%)	9,0%	0,0043 (s)
Muerte CV	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68,	210 (3,0%)	3,4%	0,0676
IM	285 (4,0%)	4,5%	0,84 (0,72,	338 (4,8%)	5,2%	0,0314
ACV	91 (1,3%)	1,5%	0,75 (0,57,	122 (1,7%)	1,9%	0,0337
Criterio de valoración secundario						
Muerte CV	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68,	210 (3,0%)	3,4%	-
Mortalidad por todas las	289 (4,1%)	4,7%	0,89 (0,76,	326 (4,6%)	5,2%	-

El cociente de riesgo y los valores p se han calculado separadamente para ticagrelor frente a tratamiento con AAS solo a partir del modelo de riesgos proporcionales de Cox con el grupo de tratamiento como única variable explicativa.
Porcentaje de KM calculado a 36 meses.
Nota: el número de primeros eventos para los componentes de muerte CV, IM y ACV son el número real de primeros eventos para cada componente y no se suman al número de eventos en el criterio de valoración combinado.
(s) Indica significancia estadística.
IC = Intervalo de confianza; CV = Cardiovascular; CR = Cociente de riesgo; KM = Kaplan-Meier; IM = Infarto de miocardio; N = Número de pacientes.

Ambos regímenes de 60 mg dos veces al día y 90 mg dos veces al día de ticagrelor en combinación con AAS fueron superiores a AAS solo en la prevención de eventos aterotrombóticos (criterio de valoración combinado: muerte CV, IM y ACV), con un efecto del tratamiento consistente a lo largo de todo el período del estudio, consiguiendo una RRR del 16% y una RAR del 1,27% para ticagrelor 60 mg y una RRR del 15% y una RAR del 1,19% para ticagrelor 90 mg.

FARM. JULIÁN FIORI
Director Técnico Apoderado
AstraZeneca S.A.

IF-2020-05208399-APN-DERM#ANMAT

Aunque los perfiles de eficacia de ticagrelor 90 mg y de 60 mg fueron similares, hay evidencia de que la dosis menor tiene un mejor perfil de tolerabilidad y seguridad en relación con el riesgo de hemorragia y disnea. Por tanto, sólo se recomienda **BRILINTA®** 60 mg dos veces al día administrado concomitantemente con AAS para la prevención de los eventos aterotrombóticos (muerte CV, IM y ACV) en pacientes con antecedentes de IM y un alto riesgo de desarrollar un evento aterotrombótico.
En relación con AAS solo, ticagrelor 60 mg dos veces al día redujo significativamente el criterio de valoración principal combinado de muerte CV, IM y ACV. Cada uno de los componentes contribuyó a la reducción en el criterio de valoración principal combinado (RRR de muerte CV del 17%, RRR de IM del 16%, y RRR de ACV del 25%).
La RRR para el criterio de valoración combinado desde el día 1 al día 360 (RRR del 17%) y desde el día 361 en adelante (RRR del 16%) fue similar. Los datos de eficacia y seguridad de tricagrelor a partir de 3 años de tratamiento ampliado son limitados.
No hubo evidencia de beneficio (no hubo reducción en el criterio de valoración principal de muerte CV, IM y ACV, pero sí hubo un aumento de sangrados mayores) cuando ticagrelor 60 mg dos veces al día se administró a pacientes clínicamente estables > 2 años desde el IM, o más de un año después de dejar el tratamiento previo con el inhibidor del receptor de ADP (ver sección Posología y forma de administración).

Seguridad clínica
La tasa de suspensión del tratamiento con ticagrelor 60 mg debido al sangrado y disnea fue superior en pacientes >75 años (42%) que en pacientes más jóvenes (rango: 23-31%), con una diferencia frente a placebo superior al 10% (42% frente al 29%) en >75 años.

Población pediátrica:
La Agencia Europea de Medicamentos ha dispensado la obligación de presentar los resultados de estudios con **BRILINTA®** en todos los subgrupos de la población pediátrica en la indicación concedida (ver *Posología y modo de administración* y *Propiedades farmacocinéticas*).

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:
La absorción de ticagrelor es rápida con una mediana de $t_{máx}$ de aproximadamente 1,5 horas. La formación del metabolito principal circulante AR-C124910XX (también activo) de ticagrelor es rápida con una mediana de $t_{máx}$ de aproximadamente 2,5 horas. Tras una dosis única oral de ticagrelor 90 mg en condiciones de ayuno en sujetos sanos, la $C_{máx}$ es de 529 ng/ml y el AUC (área bajo la curva) es 3451 ng*h/ml. Las relaciones de la droga original y su metabolito son 0,28 para $C_{máx}$ 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 Cmáx 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 Cmáx fue de 627 ng/ml y el AUC fue de 6.255 ng*h/ml en el estado estacionario.

FARM. JULIAN ... Director Técnico - Apoderado ... M.P. 20180

IF-2020-03008798-APN-DERM#ANMAT

CUD: 0-0-0-4234

La biodisponibilidad absoluta media de ticagrelor se estimó en 36%. La ingestión de una comida rica en grasa dio como resultado un aumento del 21% en el AUC de ticagrelor y una disminución de 22% en la $C_{máx}$ del metabolito activo, pero no tuvo efecto sobre la $C_{máx}$ de ticagrelor o el AUC del metabolito activo. Estos pequeños cambios se consideran de significado clínico mínimo; por lo tanto, ticagrelor puede administrarse con o sin alimentos. Ticagrelor, así como el metabolito activo, son sustratos de la glicoproteína P (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 Cmáx 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 el estado estacionario de ticagrelor es de 87,5 l. Ticagrelor y el metabolito activo se unen ampliamente a proteínas plasmáticas humanas (> 99,7%).

Biotransformación:
CYP3A4 es la principal enzima responsable del metabolismo de ticagrelor y la formación del metabolito activo, y sus interacciones con otros sustratos de CYP3A van desde la activación hasta la inhibición.
El principal metabolito de ticagrelor es AR-C124910XX, que también es activo según lo evaluado por su unión *in vitro* al receptor plaquetario $P2Y_{12}$ de ADP. La exposición sistémica al metabolito activo es de aproximadamente 30-40% de la obtenida para ticagrelor.

Eliminación:
La principal vía de eliminación de ticagrelor es mediante el metabolismo hepático. Cuando se administra ticagrelor radiactivo, la recuperación media de radiactividad es aproximadamente el 84% (57,8% en las heces, 26,5% en la orina). Las recuperaciones de ticagrelor y el metabolito activo en la orina fueron ambas menos del 1% de la dosis. La principal vía de eliminación del metabolito activo es más probable a través de la secreción biliar. El $t_{1/2}$ fue de aproximadamente 7 horas para ticagrelor y 8,5 horas para el metabolito activo.

Poblaciones especiales:

<u>Ancianos:</u>
Las exposiciones más altas a ticagrelor (aproximadamente 25% tanto para $C_{máx}$ como para AUC) y el metabolito activo se observaron en pacientes ancianos (≥75 años) con SCA en comparación con pacientes más jóvenes mediante el análisis farmacocinético de la población. Estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas (ver *Posología y modo de administración*).

FARM. JULIÁN [illegible]
Director Técnico - Apoderado
[illegible]
M.N. 15611 - M.P. 29189

Pediátrica:
Ticagrelor no ha sido evaluado en una población pediátrica (ver *Posología y modo de administración* y Características farmacológicas).

Sexo:
Las exposiciones más altas a ticagrelor y al metabolito activo se observaron en mujeres en comparación con hombres. Estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas.

Insuficiencia renal:
La exposición a ticagrelor fue aproximadamente 20% menor y la exposición al metabolito activo fue aproximadamente un 17% mayor en los pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <30 ml/min) en comparación con sujetos con función renal normal (ver *Posología y modo de administración*).

En pacientes con enfermedad renal terminal en hemodiálisis, el AUC y la C_{max} de ticagrelor 90 mg administrado en un día sin diálisis fueron un 38% y un 51% mas altos comparados con sujetos con una función renal normal. Se observá un aumento similar en la exposición cuando ticagrelor se administró inmediatamente después de la diálisis (49 y 61% respectivamente) mostrando que ticagrelor no es dializable. La exposición del 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 (ver *Posología y forma de administración*).

Insuficiencia hepática:
La $C_{máx}$ y el AUC para ticagrelor fueron 12% y 23% más altas en los pacientes con insuficiencia hepática leve en comparación con sujetos sanos, 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. Ticagrelor no se ha estudiado 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 (ver *Contraindicaciones* y *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

Etnicidad:
Los pacientes de origen asiático tienen una biodisponibilidad en promedio un 39% mayor en comparación con pacientes caucásicos. Los pacientes que se autoidentificaron como de raza negra tenían una biodisponibilidad del 18% más baja de ticagrelor en comparación con pacientes caucásicos. En estudios de farmacología clínica, la exposición ($C_{máx}$ y AUC) a ticagrelor en sujetos japoneses fue de aproximadamente 40% (20% después del ajuste por peso corporal) mayor en comparación a la de los caucásicos. La exposición en pacientes que se consideran hispanos o latinos fue similar a la de los blancos.

Datos preclínicos sobre seguridad:

FARM. JULIÁN ... Apoderado
Astrazeneca S.A.
M.N. 15611 - M.P. 20180

Los datos preclínicos de ticagrelor y su metabolito principal no han demostrado un riesgo inaceptable de efectos adversos para seres humanos en base a los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis única y repetida y de potencial genotóxico.
Se observó irritación gastrointestinal, en varias especies animales en los niveles clínicos de exposición pertinentes (ver *Reacciones adversas*).
En ratas hembras, ticagrelor a altas dosis mostró una mayor incidencia de tumores uterinos (adenocarcinomas) y una mayor incidencia de adenomas hepáticos. El mecanismo de los tumores uterinos es probablemente el desequilibrio hormonal que puede conducir a tumores en ratas. El mecanismo para los adenomas hepáticos se debe probablemente a una inducción de enzimas específicas de roedores en el hígado. Por lo tanto, se considera poco probable que los resultados de carcinogenicidad sean relevantes para los seres humanos.
En ratas se observaron anomalías del desarrollo menores a dosis tóxicas maternas (margen de seguridad de 5,1). En conejos, se observó un ligero retraso en la madurez hepática y el desarrollo del esqueleto en los fetos de madres a dosis altas sin mostrar toxicidad materna (margen de seguridad de 4,5).
Los estudios en ratas y conejos mostraron toxicidad reproductiva, con una ligera reducción de ganancia de peso corporal materno y viabilidad neonatal y peso al nacer reducidos, con retraso en el crecimiento. Ticagrelor produjo ciclos irregulares (en su mayoría ciclos extendidos) en ratas hembras, pero no afecta la fertilidad en general en ratas machos y hembras. Los estudios farmacocinéticos realizados con ticagrelor radio-marcado demostraron que el compuesto original y sus metabolitos se excretan en la leche de ratas (ver *Fertilidad, embarazo y lactancia*).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología:

Los pacientes tratados con **BRILINTA®** deben tomar también una dosis baja de mantenimiento de AAS de 75-150 mg, diariamente, a menos que esté expresamente contraindicado.

Síndromes coronarios agudos
El tratamiento con **BRILINTA®** debe iniciarse con una sola dosis de carga de 180 mg (dos comprimidos de 90 mg) y luego continuar con 90 mg dos veces al día.
Se recomienda continuar el tratamiento con **BRILINTA®** 90 mg dos veces al día durante 12 meses en pacientes con SCA a menos que la interrupción esté clínicamente indicada (ver *Características farmacológicas*).

Antecedentes de infarto de miocardio
BRILINTA® 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 evento aterotrombótico (ver Propiedades Farmacodinámicas). El tratamiento se puede iniciar sin interrupción, como terapia de continuación después del tratamiento inicial de un año con **BRILINTA®** 90 mg u otro inhibidor del receptor de adenosín difosfato (ADP) en pacientes con SCA con un riesgo alto de sufrir un evento aterotrombótico. El tratamiento se puede iniciar también hasta 2 años desde el IM, o en el plazo de un año después de suspender el

FARM. JULIÁN MORI
Director Técnico - AZOPT S.A.
MN. 18611 - M.P. 20180

IF-2020-03208398-APN-DERAMNMAT

tratamiento previo con un inhibidor del receptor de ADP. Hay escasos datos de eficacia y seguridad de **BRILINTA®** más allá de 3 años de tratamiento ampliado.
Si fuera necesario un cambio de tratamiento, la primera dosis de **BRILINTA®** se debe administrar 24 horas después de la última dosis del otro medicamento antiagregante plaquetario.

Dosis olvidada
También deben evitarse los intervalos en la terapia. Un paciente que pierde una dosis de **BRILINTA®** debe tomar sólo una pastilla (la dosis siguiente) a su hora programada.

Poblaciones especiales:

Población anciana:
No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos (ver Propiedades Farmacocinéticas)

Insuficiencia renal:
No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia renal (ver Propiedades farmacocinéticas). No hay información disponible sobre el tratamiento de los pacientes en diálisis renal y por lo tanto **BRILINTA®** no se recomienda en estos pacientes.

Insuficiencia hepática:
BRILINTA® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave y su uso en estos pacientes está contraindicado (ver *Contraindicaciones, Advertencias y precauciones especiales de uso* y *Propiedades farmacocinéticas*). 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 (ver Advertencias y precauciones especiales de uso y Propiedades farmacocinéticas). No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (ver Propiedades farmacocinéticas).

Población pediátrica:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de **BRILINTA®** en niños menores de 18 años en la indicación aprobada para adultos. No hay datos disponibles (ver Características farmacológicas y Propiedades farmacocinéticas).

Modo de administración:
Vía de administración oral. **BRILINTA®** puede administrarse con o sin alimentos. Para los pacientes que no pueden tragar los comprimidos enteros, los comprimidos de **BRILINTA®** se pueden triturar en un polvo fino, mezclarse en medio vaso de agua y beberse inmediatamente. El vaso se debe enjuagar con medio vaso de agua adicional y beber el contenido. La mezcla también se puede administrar a través de una sonda nasogástrica (CH8 o mayor). Es importante lavar el interior de la sonda nasogástrica con agua después de la administración de la mezcla.

CONTRAINDICACIONES

FARM. JULIÁN [illegible]
Director Técnico - Apoderado
[illegible]
M.N. 19611 - M.P. 20188

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes (ver *Reacciones adversas*).
- Sangrado patológico activo.
- Antecedente de hemorragia intracraneal (ver *Reacciones adversas*).
- Insuficiencia hepática grave (ver *Contraindicaciones*, *Advertencias y precauciones especiales de uso* y *Propiedades farmacocinéticas*).
- La administración conjunta de ticagrelor con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir y atazanavir) está contraindicada, dado que la coadministración puede llevar a un aumento sustancial de la exposición a ticagrelor (ver *Advertencias y precauciones especiales de uso*, e *Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Riesgo de hemorragia:

El uso de **BRILINTA®** en pacientes con riesgo elevado de sangrado debe sopesarse contra el beneficio en términos de prevención de eventos aterotrombóticos (ver Reacciones adversas y Propiedades farmacodinámicas). Si está clínicamente indicado, **BRILINTA®** debe utilizarse con precaución en los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes con una propensión a sangrar (por ejemplo, debido a un traumatismo reciente, cirugía reciente, trastornos de la coagulación, sangrado gastrointestinal activo o reciente). El uso de **BRILINTA®** está contraindicado en pacientes con sangrado patológico activo, en aquellos con antecedentes de hemorragia intracraneal, y en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver *Contraindicaciones*).
- Pacientes con administración concomitante de medicamentos que pueden aumentar el riesgo de sangrado (por ejemplo, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos [AINES], anticoagulantes orales y/o fibrinolíticos) dentro de las 24 horas de la dosificación con **BRILINTA®**.

No existen datos en pacientes con respecto a un beneficio hemostático de transfusiones de plaquetas en pacientes tratados con **BRILINTA®**; el **ticagrelor plasmático** circulante puede inhibir las plaquetas transfundidas. Dado que la administración conjunta de **BRILINTA®** con desmopresina no disminuyó el tiempo de sangrado patrón, es poco probable que la desmopresina sea efectiva en el manejo de eventos hemorrágicos (ver *Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción*).

El tratamiento con antifibrinolíticos (ácido épsilon aminocaproico o ácido tranexámico) y/o el tratamiento con factor VIIa recombinante puede aumentar la hemostasia. **BRILINTA®** se puede reanudar después de que la causa de la hemorragia haya sido identificada y controlada.

Cirugía:

Los pacientes deben ser advertidos para informar a médicos y dentistas que están tomando **BRILINTA®** antes de programar cualquier cirugía y antes de tomar cualquier medicamento nuevo. En los pacientes del estudio PLATO sometidos a cirugía de by-pass coronario (CABG), **BRILINTA®** tuvo más sangrado que clopidogrel cuando se suspendió dentro de 1 día antes de la cirugía, pero una tasa similar de sangrado mayor en comparación con clopidogrel después de interrumpir el tratamiento 2 ó más días antes de la cirugía (ver *Reacciones adversas*). Si

FARM. J... FIORI
Director Técnico - ...
M.N. 15811 - M.P. 20180

un paciente debe someterse a cirugía programada y no se desea el efecto antiplaquetario, **BRILINTA®** debe suspenderse 7 días antes de la cirugía (ver *Características farmacológicas*).

Pacientes con ACV isquémico previo
Se puede tratar a los pacientes con SCA con ACV isquémico previo con **BRILINTA®** hasta 12 meses (estudio PLATO).
En el estudio PEGASUS, no se incluyeron pacientes con antecedentes de IM con ACV isquémico previo. Por tanto, a falta de datos, no se recomienda el tratamiento más allá de un año en estos pacientes.

Insuficiencia hepática
El uso de **BRILINTA®** está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Posología y forma de administración y Contraindicaciones). Hay experiencia limitada con ticagrelor en pacientes con insuficiencia hepática moderada; por tanto, se aconseja precaución en estos pacientes (ver Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas).

Pacientes en riesgo de eventos bradicárdicos:
Debido a las observaciones de pausas ventriculares (mayormente asintomáticas) en un estudio clínico anterior, los pacientes con riesgo aumentado de eventos bradicárdicos (por ejemplo, pacientes sin marcapasos con síndrome del seno enfermo, bloqueo AV de 2º o 3º grado o síncope relacionado a bradicardia) fueron excluidos de los estudios principales en los que se evaluó la seguridad y la eficacia de ticagrelor. Por lo tanto, debido a la experiencia clínica limitada, **BRILINTA®** debe utilizarse con precaución en estos pacientes (ver *Características farmacológicas*).
Además, se debe tener precaución al administrar **BRILINTA®** concomitantemente con medicamentos que inducen bradicardia. Sin embargo, no se observó evidencia de reacciones adversas clínicamente significativas en el estudio PLATO después de la administración concomitante con uno o más medicamentos que inducen bradicardia (por ejemplo, 96% de beta bloqueantes, 33% de bloqueadores de los canales de calcio diltiazem y verapamilo, y 4% de digoxina) (ver *Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción*).
Durante el subestudio de Holter en PLATO, más pacientes tuvieron pausas ventriculares ≥ de 3 segundos con ticagrelor que con clopidogrel durante la fase aguda de sus SCA. El aumento en las pausas ventriculares detectadas por Holter con ticagrelor fue mayor en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) que en la población general del estudio durante la fase aguda del SCA, pero no luego de un mes con ticagrelor o en comparación con clopidogrel. No hubo consecuencias clínicas adversas asociadas con estas diferencias, incluyendo síncope o necesidad de implante de marcapasos, en esta población de pacientes (ver *Características farmacológicas*).

Disnea:
Se informó disnea en pacientes tratados con **BRILINTA®**. La disnea por lo general es de leve a moderada en intensidad y a menudo desaparece sin necesidad de interrumpir el tratamiento. Los pacientes con asma/EPOC pueden tener un riesgo absoluto aumentado de disnea con **BRILINTA®**. Ticagrelor debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de asma y/o EPOC. El mecanismo fisiopatológico de la aparición de disnea asociado al uso de ticagrelor no ha sido aclarado. Si un paciente refiere disnea nueva, prolongada o empeorada

IF-2020-04048398-APN-DGAMAANMAT
FARM. JULIO ... Apoderado AstraZeneca S.A. M.N. 15011 - M.P. 20168

esto debe ser investigado en profundidad y si el tratamiento con **BRILINTA®** no es tolerado, debe interrumpirse (ver Reacciones adversas).

Elevaciones de creatinina:
Los niveles de creatinina pueden aumentar durante el tratamiento con **BRILINTA®**. El mecanismo no ha sido aclarado. La función renal debe controlarse después de un mes y, posteriormente, de acuerdo con la práctica médica de rutina, En pacientes con SCA, se recomienda que también se controle la función renal un mes después de comenzar el tratamiento con ticagrelor, poniendo especial atención a los pacientes ≥ de 75 años, pacientes con insuficiencia renal moderada/grave y aquellos que reciben tratamiento concomitante con un bloqueante de los receptores de angiotensina.

Aumento del ácido úrico:
Puede darse hiperuricemia durante el tratamiento con ticagrelor (ver *Reacciones adversas*). Se debe tener precaución al administrar ticagrelor a pacientes con antecedentes de hiperuricemia o artritis gotosa. Como medida de precaución, se desaconseja 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 microangioática 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 esto 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 $P2Y_{12}$ 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 riesgo-beneficio 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.

Otros:
En base a una relación observada en PLATO entre la dosis de mantenimiento de AAS y la eficacia relativa de ticagrelor comparado con clopidogrel, no se recomienda la administración

FARM. JULIÁN [illegible]
Director Técnico - Apoderado
Asesor [illegible]
[illegible]

conjunta de **BRILINTA®** y altas dosis de AAS de mantenimiento (>300 mg/día) (ver *Características farmacológicas*).

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

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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

Efectos de otros medicamentos sobre BRILINTA®:

Medicamentos metabolizados por el CYP3A4:
Inhibidores del CYP3A4:

- Inhibidores potentes de CYP3A4: La administración concomitante de ketoconazol con ticagrelor aumentó la $C_{máx}$ y AUC de ticagrelor 2,4 veces y 7,3 veces, respectivamente. La $C_{máx}$ y el AUC del metabolito activo se redujeron en 89% y 56%, respectivamente. Se espera que otros inhibidores potentes de CYP3A4 (claritromicina, nefazodona, ritonavir y atazanavir) tengan efectos similares y su uso concomitante con **BRILINTA®** está contraindicado (ver *Contraindicaciones* y *Advertencias y precauciones especiales de uso*).
- Inhibidores moderados del CYP3A4: La administración concomitante de diltiazem con ticagrelor aumentó la $C_{máx}$ de ticagrelor en 69% y el AUC en 2,7 veces y disminuyó la $C_{máx}$ del metabolito activo en 38% y el AUC se mantuvo sin cambios. No hubo efecto de ticagrelor sobre los niveles plasmáticos de diltiazem. Se espera que otros inhibidores moderados del CYP3A4 (por ejemplo, amprenavir, aprepitant, eritromicina, y fluconazol) tengan un efecto similar, y también pueden ser co-administrados con **BRILINTA®**.

Inductores de CYP3A:
La administración conjunta de rifampicina con ticagrelor disminuyó la $C_{máx}$ y el AUC de ticagrelor en 73% y 86%, respectivamente. La $C_{máx}$ del metabolito activo se mantuvo sin cambios y el AUC se redujo en un 46%, respectivamente. Asimismo, se espera que otros inductores del CYP3A (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina y fenobarbital) disminuyan también la exposición a **BRILINTA®**. La administración conjunta de ticagrelor con inductores potentes de CYP3A puede disminuir la exposición y la eficacia de éste (ver *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

Ciclosporina (inhibidor de la P-gp y el CYP3A4) :
La co-administración de ciclosporina (600 mg) con ticagrelor aumentó la Cmax y el AUC de ticagrelor 2,3 veces y 2,8 veces, respectivamente. El AUC del metabolito activo aumentó en un 32% y la Cmax disminuyó en un 15% en presencia de ciclosporina.

FARM. JULIÁN NIORI
Director Técnico Apoderado
Astrazeneca S.A.

No hay datos disponibles sobre el uso concomitante de **BRILINTA®** con otros medicamentos que también son inhibidores potentes de la glicoproteína P (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 (ver *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

Otros
Estudios clínicos de interacción farmacológica demostraron que la administración conjunta de ticagrelor con heparina, enoxaparina y AAS o desmopresina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de ticagrelor o el metabolito activo o sobre la agregación plaquetaria inducida por ADP en comparación con ticagrelor solo. Si están indicados clínicamente, los medicamentos que alteran la hemostasia deben utilizarse con precaución en combinación con **BRILINTA®** (ver *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

En pacientes con SCA tratados con morfina, se ha observado una exposición retrasada y disminuida de inhibidores orales del $P2Y_{12}$, 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 la inhibición rápida del $P2Y_{12}$ se considere crucial, se puede considerar el uso de un inhibidor de $P2Y_{12}$ parenteral.

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.

Efectos de BRILINTA® sobre otros medicamentos:

Medicamentos metabolizados por el CYP3A4:

- Simvastatina: La administración conjunta de ticagrelor con simvastatina aumentó la $C_{máx}$ de simvastatina en 81% y el AUC en 56%, y aumentó la $C_{máx}$ de simvastatina ácida en 64% y el AUC en 52%, con algunos incrementos individuales iguales a 2 a 3 veces. La administración conjunta de ticagrelor con dosis de simvastatina superiores a 40 mg al día puede causar efectos adversos de simvastatina y debe sopesarse contra los beneficios potenciales. No hubo efecto de la simvastatina sobre los niveles plasmáticos de ticagrelor. **BRILINTA®** puede tener efectos similares sobre la lovastatina. No se recomienda el uso concomitante de **BRILINTA®** con dosis de simvastatina o lovastatina superiores a 40 mg/día (ver *Advertencias especiales y precauciones de uso*).
- Atorvastatina: La administración conjunta de atorvastatina y ticagrelor aumentó la $C_{máx}$ de atorvastatina ácida en 23% y el AUC en 36%. Se observaron aumentos similares en el AUC y la $C_{máx}$ en todos los metabolitos de la atorvastatina ácida. Estos aumentos no se consideran clínicamente significativos.
- No se puede excluir un efecto similar sobre otras estatinas metabolizadas por el CYP3A4. El 93% de los pacientes en el estudio PLATO recibió una variedad de

IF-2020-03208328-APN-DERMA#ANMAT
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 18611 - M.P. 20130
Página 20 de 34

estatinas, sin preocupación de una asociación adversa entre el uso de ticagrelor y la seguridad de las estatinas.

Ticagrelor es un inhibidor leve de CYP3A4. No se recomienda la administración conjunta de **BRILINTA®** y sustratos del CYP3A4 con índices terapéuticos estrechos (es decir, cisaprida o alcaloides del cornezuelo de centeno), dado que ticagrelor puede aumentar la exposición a estos medicamentos (ver *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

Medicamentos metabolizados por el CYP2C9:
La administración conjunta de **BRILINTA®** con tolbutamida no dio lugar a ningún cambio en los niveles plasmáticos de ninguno de estos medicamentos, lo que sugiere que ticagrelor no es un inhibidor de CYP2C9 y es poco probable que altere el metabolismo mediado por CYP2C9 de medicamentos como la warfarina y tolbutamida.

Anticonceptivos orales:
La administración conjunta de **BRILINTA®** y levonorgestrel y etinilestradiol aumentó la exposición a etinilestradiol aproximadamente 20%, pero no alteró la farmacocinética de levonorgestrel. No se espera ningún efecto clínicamente relevante sobre la eficacia de los anticonceptivos orales cuando levonorgestrel y etinilestradiol son co-administrados con **BRILINTA®**.

Sustratos de la glicoproteína P (P-gp) (incluyendo digoxina, ciclosporina):
Los niveles valle medios de digoxina aumentaron aproximadamente 30% con la administración conjunta con ticagrelor con algunos aumentos máximos individuales de 2 veces. En presencia de digoxina, la $C_{máx}$ y el AUC de ticagrelor y su metabolito activo no se vieron afectados. Por lo tanto, se recomienda el seguimiento clínico y/o de laboratorio apropiado, cuando se administran medicamentos dependientes de P-gp de índice terapéutico estrecho como digoxina concomitantemente con **BRILINTA®** (ver *Advertencias y precauciones especiales de uso*).
No hubo efecto de tricagrelor sobre los niveles de ciclosporina en sangre. No se ha estudiado el efecto de ticagrelor sobre otros sustratos de la P-gp.

<u>Medicamentos que se sabe que inducen bradicardia:</u>
Debido a observaciones de pausas ventriculares y bradicardia, en su mayoría asintomáticas, se debe tener precaución cuando se administra **BRILINTA®** concomitantemente con medicamentos que inducen bradicardia (ver *Advertencias y precauciones especiales de uso*). Sin embargo, no se observó evidencia de reacciones adversas clínicamente significativas en el ensayo PLATO después de la administración concomitante con uno o más medicamentos que se sabe que inducen bradicardia (por ejemplo, 96% de betabloqueantes, 33% de bloqueadores de los canales de calcio diltiazem y verapamilo, y 4% de digoxina).

Otros tratamientos concomitantes:
En estudios clínicos, **BRILINTA®** fue administrado comúnmente con AAS, inhibidores de la bomba de protones, estatinas, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de

IF-2020-05208398-APN-DERAMNMAT
Director Técnico - Apoderado
Media Zentrum S.A.
M.N. 15611 - M.P. 26180
Página 21 de 34

angiotensina y bloqueadores de receptores de angiotensina de acuerdo a la necesidad clínica, y también junto a heparina, heparina de bajo peso molecular e inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa por vía intravenosa (ver *Características farmacológicas*). No se observó evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas con estos medicamentos.
La administración conjunta de **BRILINTA®** con heparina, enoxaparina o desmopresina no tuvo efecto sobre el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), el tiempo de coagulación activado (TCA) o pruebas de factor Xa. Sin embargo, debido a las interacciones farmacodinámicas potenciales, se debe tener precaución con la administración concomitante de **BRILINTA®** con medicamentos que se conoce que alteran la hemostasia (ver *Advertencia y precauciones especiales de uso*).
Debido a informes de anormalidades de sangrado cutáneo con los ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), por ejemplo, paroxetina, sertralina y citalopram, se recomienda precaución al administrar ISRS con **BRILINTA®**, ya que esto puede aumentar el riesgo de sangrado.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Mujeres en edad fértil:
Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas adecuadas para evitar el embarazo durante la terapia con **BRILINTA®**.

Embarazo:
No hay datos o existe una cantidad limitada de los mismos sobre el uso de ticagrelor en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver *Datos preclínicos de seguridad*). **BRILINTA®** no se recomienda durante el embarazo.

Lactancia materna:
Datos toxicológicos/farmacodinámicos disponibles en animales han demostrado la excreción de ticagrelor y sus metabolitos activos en la leche materna (ver *Datos preclínicos de seguridad*). No puede ser excluido el riesgo para recién nacidos/niños. Debe tomarse una decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse de la terapia con **BRILINTA®**, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad:
Ticagrelor no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina en animales (ver *Datos preclínicos de seguridad*).

Efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas:
BRILINTA® tiene una influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Durante el tratamiento con ticagrelor se han notificado mareos y confusión. Por lo tanto, los pacientes que experimenten estos síntomas deben tener precaución mientras conducen o utilizan máquinas.

Incompatibilidades: No conocidas.

IF-2020-05048399-APN-DERM#ANMAT
Dra. FARM. ANA FIORI
Farmacéutico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 15611 - M.P. 20189

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad:
Se ha evaluado el perfil de seguridad en dos grandes ensayos de fase 3 (PLATO y PEGASUS) incluyendo a más de 39.000 pacientes (ver Propiedades farmacodinámicas)

En el estudio PLATO, los pacientes que recibieron ticagrelor tuvieron una mayor incidencia de suspensión del tratamiento debido a eventos adversos que aquellos que recibieron clopidogrel (7,4% frente a 5,4%). En el estudio PEGASUS, los pacientes que recibieron ticagrelor tuvieron una mayor incidencia de suspensión del tratamiento debido a eventos adversos en comparación con el tratamiento con AAS solo (16,1% frente a 8,5%).
Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes tratados con ticagrelor fueron hemorragia y disnea (ver Advertencias y precauciones de uso).

Lista tabulada de las reacciones adversas:
Se identificaron las siguientes reacciones adversas tras los estudios con **BRILINTA®** (Tabla 3).
Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia y el Sistema de Clase de Órganos. Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo a las siguientes convenciones: Muy Frecuentes (≥1/10), Frecuentes (≥1/100 a <1/10), Poco Frecuentes (de ≥1/1.000 a <1/100), Raras (de ≥1/10.000 a <1/1.000), Muy Raras (<1/10.000), y Desconocidas (no puede estimarse a partir de la fecha disponible).

Tabla 3 - Reacciones adversas según su frecuencia y el Sistema de Clase de Órganos

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Desconoci
Neoplasiasbenignas, malignasysin especificar(incluyendo quistesypólipos)			Hemorragias tumorales[a]	
Trastornossanguíneos ydelsistemalinfático	Hemorragias por trastornos			Púrpura Trombo Trombótica (PTT
Trastornosdelsistema inmunológico			Hipersensibilidad incluyendo angioedema[c]	
Trastornosdel metabolismoydela nutrición	Hiperuricemia[d]	Gota/Artritis gotosa		
Trastornos psiquiátricos			Confusión	
Trastornosdelsistema nervioso		Mareos, Síncope, Dolor de cabeza	Hemorragia intracraneal	
Trastornosoculares			Hemorragia ocular[e]	

IF-2020-04048328-APN-DERMA#ANMAT

Trastornosdeloído y dellaberinto		Vértigo	Hemorragia en el oído	
Trastornosvasculares		Hipotensión		
Trastornos respiratorios,torácicos y mediastínicos	Disnea	Hemorragias en el sistema respiratorio[f]		
Trastornos gastrointestinales		Hemorragia gastrointestinal[g], Diarrea, Náuseas, Dispepsia,	Hemorragia retroperitoneal	
Trastornosde la piel y deltejidosubcutáneo		Hemorragias subcutáneas o dérmicas[h], Exantema, Prurito		
Trastornos musculoesqueléticosdel tejidoconectivoydel hueso			Hemorragias musculares[i]	
Trastornosrenales y urinarios		Hemorragia del tracto urinario[j]		
Trastornosdelaparato reproductorydela mama			Hemorragias del aparato reproductor[k]	
Exploraciones complementarias		Aumento de la creatinina		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Hemorragia después del procedimiento, Hemorragias traumáticas[l]		

a por ejemplo, hemorragia por cáncer de vejiga, cáncer gástrico, cáncer de colon
b por ejemplo, aumento de la tendencia a sufrir hematomas, hematomas espontáneos, diátesis hemorrágica
c Identificado durante la pos comercialización
d Frecuencias derivadas de observaciones en analíticas (aumento del ácido úrico > límite superior de normalidad desde el valor basal por debajo o dentro del rango de referencia. Aumento de la creatinina >50% desde valor basal.) y no de la mera frecuencia de notificación de acontecimientos adversos.
e por ejemplo, hemorragia conjuntival, retinal, intraocular
f por ejemplo, epistaxis, hemoptisis
g por ejemplo, hemorragia gingival, hemorragia rectal, hemorragia por úlcera gástrica
h por ejemplo, equimosis, hemorragia cutánea, petequias
i por ejemplo, hemartrosis, hemorragia muscular
j por ejemplo, hematuria, cistitis hemorrágica
k por ejemplo, hemorragia vaginal, hematospermia, hemorragia posmenopáusica
Al por ejemplo, contusión, hematoma traumático, hemorragia traumática

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Hemorragia:

Resultados de hemorragias en el estudio PLATO

El resultado general de tasas de hemorragia en el estudio PLATO se muestra en la Tabla 4.

FARM. [illegible] Director [illegible] Apoderado [illegible] M.P. 20180

Tabla 4 - Análisis de los eventos hemorrágicos globales, estimaciones de Kaplan-Meier a los 12 meses (estudio PLATO)

	BRILINTA® (%/año) N=9235	**Clopidogrel (%/año) N=9186**	***p***
Hemorragias mayores totales PLATO	11,6	11,2	0,4336
Hemorragias mayores mortales/potencialmente mortales PLATO	5,8	5,8	0,6988
Hemorragias mayores PLATO no relacionadas a CABG	4,5	3,8	0,0264
Hemorragias mayores PLATO no relacionadas a procedimientos	3,1	2,3	0,0058
Hemorragias totales PLATO mayores + menores	16,1	14,6	0,0084
Hemorragias PLATO mayores + menores no relacionadas a procedimientos	5,9	4,3	<0,0001
Hemorragia mayor definida por TIMI	7,9	7,7	0,5669
Hemorragia mayor + menor definida por TIMI	11,4	10,9	0,3272

Definiciones de categorías de hemorragia:

Hemorragias mayores mortales/potencialmente mortales: Clínicamente evidente con >50 g/l de descenso de la hemoglobina o ≥4 unidades de hematíes transfundidas; o mortal; o intracraneal; o intrapericárdica con taponamiento cardíaco; o con shock hipovolémico o hipotensión severa que requiere vasopresores o cirugía.

Sangrado mayor: Clínicamente evidente con 30-50 g/l de descenso de la hemoglobina o 2-3 unidades de hematíes transfundidas; o significativamente discapacitante.

Sangrado menor: Requiere intervención médica para detener o tratar el sangrado.

Sangrado mayor TIMI: Clínicamente evidente con >50 g/l de descenso de la hemoglobina o hemorragia intracraneal.

Sangrado menor TIMI: Clínicamente evidente con 30-50 g/l de descenso de la hemoglobina.

* valor *p* calculado desde el modelo de riegos proporcionales Cox con el grupo de tratamiento como la única variable explicativa.

BRILINTA® y clopidogrel no difirieron en las tasas de sangrado mayor mortal/potencialmente mortal PLATO, de hemorragia mayor total PLATO, sangrado mayor TIMI, o sangrado menor TIMI (Tabla 2). Sin embargo, ocurrió más hemorragia combinada mayor + menor PLATO con ticagrelor en comparación con clopidogrel. Pocos pacientes en PLATO tuvieron hemorragias mortales: 20 (0,2%) para ticagrelor y 23 (0,3%) para clopidogrel (ver *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

La edad, el sexo, el peso, la raza, la región geográfica, las condiciones concurrentes, la terapia concomitante, y la historia médica, incluyendo antecedentes de un accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, no predijeron hemorragia mayor PLATO ya sea en general o

FARM. JULIÁN [illegible]
Director Técnico - Apoderado
[illegible] Zeneca S.A.
M.N. 15911 - M.P. 20180

no asociada a procedimientos. Por lo tanto, ningún subgrupo particular se identificó en riesgo para cualquier tipo de sangrado.

Sangrado relacionado a CABG: En PLATO, el 42% de los 1.584 pacientes (12% de la cohorte) que se sometieron a cirugía de bypass coronario (CABG) tuvieron una hemorragia mayor mortal/sangrado potencialmente mortal PLATO, sin diferencias entre los grupos de tratamiento. Ocurrió sangrado mortal por CABG en 6 pacientes en cada grupo de tratamiento (ver Advertencias y precauciones especiales de uso).

Sangrado no relacionado con CABG y sangrado no relacionado con el procedimiento: **BRILINTA®** y clopidogrel no se diferencian en sangrado mayor mortal/potencialmente mortal no-CABG definido por PLATO, pero el sangrado total mayor definido por PLATO, el sangrado mayor TIMI, y los sangrados mayor + menor TIMI fueron más comunes con ticagrelor. Del mismo modo, cuando se eliminaron todas las hemorragias relacionadas a procedimientos, se produjo más sangrado con ticagrelor que con clopidogrel (tabla 3). La interrupción del tratamiento debido a la hemorragia no relacionada a procedimientos fue más común para ticagrelor (2,9%) que para el clopidogrel (1,2%, p <0,001).

Hemorragia intracraneal: Hubo más hemorragias intracraneales no relacionadas a procedimientos con ticagrelor (n=27 sangrados en 26 pacientes, 0,3%) que con clopidogrel (n=14, 0,2%), de las cuales 11 sangrados con ticagrelor y 1 con clopidogrel fueron mortales. No hubo diferencias en el total de las hemorragias fatales.

Resultados de hemorragias en el estudio PEGASUS
En la Tabla 3 se muestran los resultados generales de eventos de hemorragias en el estudio PEGASUS.

Tabla 4 – Análisis de eventos de hemorragias globales, estimaciones de Kaplan-Meier a 36 meses (estudio PEGASUS)

	Ticagrelor 60 mg dos veces al día + AAS N=6.958		**AAS solo N=6.996**	
Criterios de valoración de la seguridad	**%KM**	**Cociente de riesgo (IC 95%)**	**%KM**	**valor *p***
Categorías de hemorragias definidas por TIMI				
Mayor según la escala TIMI	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	<0,0001
Mortal	0,3	1,00 (0,44, 2,27)	0,3	1,0000
HIC	0,6	1,33 (0,77, 2,31)	0,5	0,3130
Otra Mayor según la escala TIMI	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	<0,0001

FARM. JULIÁN FIORI
Director Técnico - Apoderado
Astra Zeneca S.A.
M.N. 20180 - M.P. 20180

Mayor o Menor según la escala TIMI	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	<0,0001
Mayor o Menor según la escala TIMI o que precisa atención médica	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	<0,0001
Categorías de hemorragias definidas por PLATO				
PLATO Mayor	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	<0,0001
Mortal/Potencialmente mortal	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	<0,0001
Otra PLATO Mayor	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	<0,0001
PLATO Mayor o Menor	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	<0,0001

Definición de las categorías de hemorragias:
Mayor según la escala TIMI: Hemorragia mortal, O cualquier hemorragia intracraneal, O signos clínicamente manifiestos de hemorragia asociada a caída en la hemoglobina (Hgb) >50 g/l, o cuando la Hgb no esté disponible, una caída en el hematocrito (Hct) del 15%.
Mortal: Acontecimiento hemorrágico que conduce directamente a la muerte en el plazo de 7 días.
HIC: Hemorragia intracraneal.
Otra mayor según la escala TIMI: Hemorragia Mayor según la escala TIMI no mortal y no HIC.
Menor según la escala TIMI: Clínicamente aparente con un descenso de 30-50 g/l en la hemoglobina.
Hemorragia que precisa atención médica según la escala TIMI: Hemorragia que precisa intervención, O que conduce a hospitalización, O que da lugar a evaluación.
Hemorragia PLATO mayor mortal/potencialmente mortal: Hemorragia mortal, O cualquier hemorragia intracraneal, O hemorragia intrapericardíaca con tamponamiento cardíaco, O con choque hipovolémico o hipotensión grave que precisa presores/inotropos o cirugía O clínicamente aparente con disminución >50 g/l en la hemoglobina, O 2-3 unidades de glóbulos rojos transfundidas.
Otra PLATO mayor: Hemorragia discapacitante significativamente, O clínicamente aparente con disminución de 30-50 g/l en la hemoglobina, O 2-3 unidades de glóbulos rojos transfundidas.
PLATO menor: Precisa intervención médica para parar o tratar la hemorragia.

En el estudio PEGASUS, la hemorragia mayor según la escala TIMI para ticagrelor 60 mg dos veces al día fue mayor que para AAS solo. No se observó aumento en el riesgo de hemorragias fatales, y se observó solo un aumento menor en las hemorragias intracraneales, estadísticamente no significativo, comparado con el tratamiento con AAS solo. Se dieron pocos eventos de hemorragias mortales en el estudio, 11 (0,3%) con ticagrelor 60 mg y 12 (0,3%) con el tratamiento con AAS solo. El aumento en el riesgo observado de hemorragia mayor según la escala TIMI con ticagrelor 60 mg se debió principalmente a una mayor frecuencia de otras hemorragias mayores motivadas por eventos enel tracto gastrointestinal.

Con ticagrelor se observó un aumento del sangrado mayor según la clasificación TIMI, del sangrado mayor o menor TIMI, del sangrado mayor según la clasificación PLATO, y del sangrado mayor o menor PLATO (ver tabla 5). La suspensión del tratamiento debida a hemorragia fue más frecuente con ticagrelor 60 mg comparado con tratamiento con AAS solo (6,2% y 1,5%, respectivamente). La mayoría de estas hemorragias fueron de menor gravedad (clasificadas como hemorragias que precisan atención médica según la escala TIMI), por ejemplo epistaxis, contusiones y hematomas.

FARM. JULIÁN FIORE
Director Técnico - Apoderado
Laboratorio Santeca S.A.
M.N. 15611 - M.P. 20130

El perfil de hemorragias de ticagrelor 60 mg fue constante entre múltiples subgrupos predefinidos (por ejemplo, por edad, sexo, peso, raza, región geográfica, enfermedades concomitantes, tratamiento concomitante y antecedentes médicos) para los eventos de hemorragias del tipo mayor según la escala TIMI, mayor o menor según la escala TIMI, o PLATO mayor.

Hemorragia intracraneal: se notificaron tasas de HIC espontáneas similares para ticagrelor 60 mg y para tratamiento con AAS solo (n=13, 0,2% en ambos grupos). Las HIC traumáticas y relacionadas a procedimientos mostraron un leve aumento con el tratamiento con ticagrelor 60 mg (n=15, 0,2%) comparado con tratamiento con AAS solo (n=10, 0,1%). Hubo 6 HIC mortales con ticagrelor 60 mg y 5 HIC mortales con tratamiento con AAS solo. La incidencia de hemorragia intracraneal fue baja en ambos grupos de tratamiento, considerando la comorbilidad significativa y los factores de riesgo CV de la población en estudio.

Disnea:
La disnea, una sensación de ahogo, puede ser informada por los pacientes tratados con **BRILINTA®**. En el estudio PLATO el total de las reacciones adversas de disnea combinadas (RADs) (disnea, disnea en reposo, disnea de esfuerzo, disnea paroxística nocturna y disnea nocturna) fueron informadas en 13,8% de los pacientes tratados con ticagrelor y 7,8% de los pacientes tratados con clopidogrel. En 2,2% de los pacientes que tomaron ticagrelor y en 0,6% de los que tomaron clopidogrel, los investigadores consideraron la disnea causalmente relacionada con el tratamiento en el estudio PLATO, y pocas fueron serias (0,14% con ticagrelor; 0,02% con clopidogrel). La mayoría de los síntomas de disnea informados fueron de leves a moderados en intensidad, y la mayoría fueron reportados como un episodio único poco después de iniciar el tratamiento.
En comparación con clopidogrel, los pacientes con asma/EPOC tratados con ticagrelor pueden tener un riesgo aumentado de experimentar disnea no seria (3,29% con ticagrelor frente al 0,53% con clopidogrel) y disnea seria (0,38% con ticagrelor frente a 0% con clopidogrel). En términos absolutos, este riesgo fue mayor que en la población general del estudio PLATO. Ticagrelor debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de asma y/o EPOC (ver Advertencias y precauciones especiales de uso).
Alrededor del 30% de los episodios de disnea resolvieron dentro de los 7 días. PLATO incluyó pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma al inicio; estos pacientes, y los ancianos, fueron más propensos a informar disnea. Para **BRILINTA®**, 0,9% de los pacientes interrumpió el fármaco en estudio debido a disnea en comparación con el 0,1% que tomó clopidogrel. La mayor incidencia de disnea con **BRILINTA®** no está asociada con la aparición o empeoramiento de enfermedad cardíaca o pulmonar (ver Advertencias y precauciones especiales de uso). **BRILINTA®** no afecta a las pruebas de función pulmonar.

En el estudio PEGASUS se notificó disnea en el 14,2% de los pacientes que recibieron ticagrelor 60 mg dos veces al día y en el 5,5% de los pacientes que recibieron AAS solo. Como en el estudio PLATO, la disnea notificada con mayor frecuencia fue de intensidad leve o moderada (ver Advertencias y precauciones de uso). Los pacientes que notificaron disnea tendían a ser personas más mayores y presentaban más antecedentes de disnea previa, EPOC o asma.

FARM. [illegible]
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 15611 - M.P. 20130

IF-2020-05008399-APN-DERM#ANMAT

Laboratorio:
Elevaciones de ácido úrico: En PLATO, el ácido úrico aumentó más allá del límite superior de la normalidad en 22% de los pacientes que recibieron ticagrelor en comparación con 13% de los pacientes que recibieron clopidogrel. Las cifras correspondientes en el estudio PEGASUS fueron 9,1%, 8,8% y 5,5% con ticagrelor 90 mg, 60 mg y placebo, respectivamente. La media de ácido úrico sérico aumentó aproximadamente 15% con ticagrelor en comparación con aproximadamente 7,5% con clopidogrel y después del tratamiento se detuvo, se redujo a aproximadamente 7% con ticagrelor pero no se observó descenso para clopidogrel. En el estudio PEGASUS, se observó un aumento reversible en los niveles medios de ácido úrico del 6,3% y 5,6% para ticagrelor 90 mg y 60 mg, respectivamente, frente a una disminución del 1,5% en el grupo de placebo. En el estudio PLATO la frecuencia para la artritis gotosa fue de 0,2% para ticagrelor frente a 0,1% para clopidogrel. Las cifras correspondientes de gota/artritis gotosa en el estudio PEGASUS fueron 1,6%, 1,5% y 1,1% para ticagrelor 90 mg, 60 mg y placebo, respectivamente.

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 notificación: 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.

SOBREDOSIS

Ticagrelor es bien tolerado en dosis únicas de hasta 900 mg. La toxicidad gastrointestinal fue limitante de la dosis en un estudio de dosis única ascendente. Otras reacciones adversas clínicamente significativas que pueden ocurrir con la sobredosis incluyen disnea y pausas ventriculares (ver *Reacciones adversas*).
En caso de sobredosis, tener en cuenta estas reacciones adversas potenciales y considerar el monitoreo por ECG.
Actualmente no existe antídoto conocido para revertir los efectos de **BRILINTA®** y no se espera que **BRILINTA®** sea dializable (ver *Advertencias y precauciones especiales de uso*).
El tratamiento de la sobredosis debe seguir las prácticas médicas estándar. El efecto esperado de una dosificación excesiva con **BRILINTA®** es la duración prolongada del riesgo de sangrado asociado con la inhibición plaquetaria. Si se produce sangrado deben adoptarse medidas de apoyo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:
Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247
Hospital Nacional "Profesor Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES Envases conteniendo 14, 30, 56, 60, 100, 168, y 180 comprimidos recubiertos, siendo los 3 últimos de Uso Exclusivo Hospitalario.

FARM. JUNIOR
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 15611 - M.P. 20180

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C, EN SU ENVASE ORIGINAL.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

País de procedencia: Suecia
Elaborado y acondicionado en: AstraZeneca AB, Gärtunavägen, SE-151 85 Södertälje, Suecia.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.,** Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires.Tel.: 0800-333-1247 Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 57.319. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

BRILINTA® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT Nro.

IF-2020-05208399-APN-DERMA#ANMAT

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-14041328-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 3 de Marzo de 2020

Referencia: EX-2020-04614841 PROSP 90mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 34 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.03 14:48:05 -03:00

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.03 14:48:38 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

(Información para el paciente)

BRILINTA®

TICAGRELOR 60 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta | Industria Sueca

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No se lo de a otras personas. Puede perjudicarles, incluso si presentan los mismos síntomas que los suyos.
- Si considera que alguno de los efectos adversos se torna grave o si experimenta algún efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es **BRILINTA®** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar **BRILINTA®**
3. Cómo tomar **BRILINTA®**
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar **BRILINTA®**
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es BRILINTA® y para qué se utiliza

Qué es BRILINTA®
BRILINTA® contiene un principio activo denominado ticagrelor. Pertenece a un grupo de medicamentos denominados antiagregantes plaquetarios.

Para qué se utiliza BRILINTA®
BRILINTA® en combinación con ácido acetilsalicílico (otro antiagregante plaquetario) se debe utilizar solamente en adultos. Se le ha recetado **BRILINTA®** porque ha tenido:
- un infarto de miocardio, hace más de un año.

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 BRILINTA®
BRILINTA® 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 (denominado 'angina inestable').

FARM. JULIÁN FIORI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.

IF-2020-05209930-APN-DERMAANMAT

BRILINTA® 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 tomar BRILINTA®

No tome BRILINTA® si:

- Es alérgico al ticagrelor o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6: *Contenido del envase e información adicional*).
- Tiene una hemorragia actualmente.
- 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).

No tome **BRILINTA®** si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores. Si tiene dudas, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de tomar **BRILINTA®** si:

- Tiene un mayor riesgo de hemorragia debido a:
  - una lesión grave reciente
  - una intervención quirúrgica reciente (incluidas las dentales, pregunte a su dentista sobre esto)
  - 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 **BRILINTA®**. Esto se debe a que aumenta el riesgo de hemorragia. Posiblemente su médico quiera suspender el tratamiento con este medicamento 7 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.
- Ha tenido un análisis sanguíneo que muestra que la cantidad de ácido úrico es mayor a la normal.

Si cualquiera de lo anterior se aplica a su caso (o si no está seguro), consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

Si está tomando **BRILINTA®** y heparina:

- Su médico puede requerir una muestra de 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 que está tomando **BRILINTA®**, ya que puede afectar a la prueba diagnóstica.

Niños y adolescentes

No se recomienda administrar **BRILINTA®** a niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de BRILINTA® con otros medicamentos

FARM. JULIÁN FIORI
Director Técnico - Apoderado
M.N. 15811 - M.P. 20180

IF-2020-05209130-APN-DERMAANMAT

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Esto es debido a que **BRILINTA®** puede afectar al mecanismo de acción de algunos medicamentos y algunos medicamentos pueden afectar a **BRILINTA®**.

Informe a su médico 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 AINES) 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).

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

Embarazo y lactancia

No se recomienda el uso de **BRILINTA®** 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 **BRILINTA®** si está dando el pecho. Su médico le explicará los beneficios y los riesgos de tomar **BRILINTA®** 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 antes de tomar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No es probable que **BRILINTA®** afecte su capacidad para conducir y usar máquinas. Si siente mareo o confusión mientras toma este medicamento, tenga cuidado mientras conduce o utiliza máquinas.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) por dosis, es decir,es escencialmente exento de sodio.

3. Cómo tomar BRILINTA®

FARM. JULIAN FIORI
Director Técnico - Apoderado
M.N. 15611 - M.P. 20180

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

Cuánto debe tomar

- La dosis normal es de un comprimido de 60 mg dos veces al día. Siga tomando **BRILINTA®** hasta que su médico le indique.
- Tome este medicamento a la misma hora todos los días (por ejemplo, un comprimido por la mañana y uno por la noche).
- Si ud se encuentra en el hospital, le pueden administrar este comprimido mezclado con un poco de agua y con un tubo a través de la naríz (sonda nasogástrica)

Toma de BRILINTA® 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).

Cómo tomar BRILINTA®

- Vía de administración: oral.
- Puede tomar este medicamento con o sin alimentos.
- Puede comprobar cuándo tomó el último comprimido de **BRILINTA®** mirando el blister. Aparece un sol (para la mañana) y una luna (para la noche). Eso le indicará si ha tomado su dosis.

Si tiene dificultad para tragar el comprimido

Si tiene dificultad para tragar el comprimido puede triturarlo 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 toma más BRILINTA® del que debe

Si toma más **BRILINTA®** 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 concurra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:
Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247
Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

Si olvidó tomar BRILINTA®

- Si se olvida de tomar una dosis, limítese 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 BRILINTA®

No debe interrumpir **BRILINTA®** sin consultar a su médico. Tome este medicamento de forma regular y todo el tiempo que le indique su médico. Si deja de tomar **BRILINTA®**, 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.

FARM. JULIÁN MORI
AstraZeneca S.A.
M.N. 19911 - M.P. 28180

IF-2020-04209930-APN-DERMAN#ANMAT

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Con este medicamento pueden aparecer los siguientes efectos adversos:
BRILINTA® 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. Cierto 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:

- *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 problemas de coagulación de la sangre llamado púrpura trombocitopénica trombótica (TTP), como: Fiebre y manchas violáceas (llamadas púrpura) en la piel o en la boca, con o sin coloración amarillenta de la piel o los ojos (ictericia) cansancio extremo o confusión inexplicables.

Consulte a su médico si observa algo de lo siguiente:

- *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 **BRILINTA®**. La dificultad para respirar relacionada con **BRILINTA®** 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 (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

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

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Hematomas
- Dolor de cabeza

FARM. JULIÁN FIORI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 15611 - M.P. 20180

- 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 (úlcera)
- Sangrado de encías

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- 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

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Cómo conservar BRILINTA®

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el blíster y en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.
- Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C, en su envase original.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de BRILINTA®

- El principio activo es ticagrelor. Cada comprimido recubierto con película contiene 60 mg de ticagrelor.
- Los demás componentes son: manitol, fosfato dibásico de calcio, estearato de magnesio, glicolato sódico de almidón, hidroxipropilcelulosa, dióxido de titanio, óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, polietilenglicol 400, hipromellosa.

Aspecto del producto y contenido del envase

Comprimido recubierto con película (comprimido): Los comprimidos son redondos, biconvexos, de color rosa, recubiertos con película marcados con un "60" sobre una "T" en una cara.

Presentaciones de BRILINTA®: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

FARM. JULIAN FIORI
Director Técnico - Apoderado
Astrazeneca S.A.
M.N. 13611 - M.P. 20180

"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 ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

País de procedencia: Suecia
Elaborado y acondicionado en: AstraZeneca AB, Gärtunavägen, SE-151 85 Södertälje, Suecia.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.,** Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.538. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

BRILINTA® es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT N°

FARM. JULIAN FIORI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-14042130-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 3 de Marzo de 2020

Referencia: EX-2020-04614841 INF PAC 60mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.03 14:50:24 -03:00

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.03 14:50:59 -03:00

236

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

BRILINTA®
TICAGRELOR 90 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta | Industria Sueca

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el 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 usted. No se lo de a otras personas. Puede perjudicarles, incluso si presentan los mismos síntomas que los suyos.
- Si considera que alguno de los efectos adversos se torna grave o si experimenta algún efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es **BRILINTA®** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar **BRILINTA®**
3. Cómo tomar **BRILINTA®**
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar **BRILINTA®**
6. Información adicional

1. Qué es BRILINTA® y para qué se utiliza

Qué es BRILINTA®
BRILINTA® contiene el principio activo denominado ticagrelor. Pertenece a un grupo de medicamentos denominados antiagregantes plaquetarios.

Cómo actúa BRILINTA®
BRILINTA® 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 el 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 (denominado 'angina inestable').

BRILINTA® 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.

Para qué se utiliza BRILINTA®
BRILINTA® debe ser utilizado en adultos solamente. A usted se le ha recetado **BRILINTA®** porque ha tenido:

FARM. JULIÁN NORI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca
M.N. 18911 - M.P. 29189

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

BRILINTA® disminuye 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.

2. Qué necesita saber antes de tomar BRILINTA®

No tome BRILINTA® si:

- Es alérgico (hipersensible) al ticagrelor o a cualquiera de los demás componentes de **BRILINTA®** (enumerados la Sección 6: *Información adicional*).
- Tiene actualmente una hemorragia o ha tenido una hemorragia interna recientemente, como hemorragia de estómago o del intestino por una úlcera.
- 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 HIV y el SIDA).
- Ha tenido un infarto cerebral provocado por una hemorragia cerebral.

No tome **BRILINTA®** si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores. Si tiene dudas, consulte a su médico antes de tomar **BRILINTA®**.

Tenga especial cuidado con BRILINTA®

Consulte a su médico antes de tomar **BRILINTA®** 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 **BRILINTA®**. Esto se debe a que aumenta el riesgo de hemorragia. Posiblemente su médico quiera suspender el tratamiento con **BRILINTA®** 7 días antes de la cirugía.
- Su ritmo cardíaco es anormalmente lento (usualmente menos de 60 latidos por minuto) y no tiene implantado un dispositivo que regule su corazón (marcapasos).
- Tiene asma u otro problema pulmonar 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 un análisis de sangre que mostró más cantidad de lo normal de ácido úrico.

Si cualquiera de lo anterior se aplica a su caso (o si no está seguro), consulte con su médico, antes de tomar **BRILINTA®**.

Si está tomando **BRILINTA®** y heparina:

- Su médico puede requerir una muestra de 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 que está tomando **BRILINTA®**, ya que puede afectar a la prueba diagnóstica.

FARM. JULIAN FIORI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 18911 - M.P. 98198

IF-2020-05209868-APN-DERMA#ANMAT

Niños
No se recomienda administrar **BRILINTA®** a niños y adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y BRILINTA®
Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos.
Esto incluye los medicamentos adquiridos sin receta, los suplementos dietarios y los productos herbarios. Esto es debido a que **BRILINTA®** puede afectar al mecanismo de acción de algunos medicamentos y algunos medicamentos pueden afectar a **BRILINTA®**.

Informe a su médico 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).

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 warfarina.
- medicamentos antiinflamatorios no esteroides (abreviados como AINES) 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 (usado para tratar la infección por HIV y SIDA), cisaprida (usado para tratar la acidez del estómago), alcaloides derivados del cornezuelo del centeno (usados para tratar migrañas y cefaleas).

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

Toma de BRILINTA® con los alimentos y bebidas
Puede tomar **BRILINTA®** con o sin alimentos.

Embarazo y lactancia
No se recomienda el uso de **BRILINTA®** 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 **BRILINTA®** si está amamantando. Su médico le explicará los beneficios y los riesgos de tomar **BRILINTA®** durante ese período.
Consulte a su médico antes de tomar cualquier medicamento si está embarazada o amamantando.

Conducción y uso de máquinas

FARM. JULIAN FIORI
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 18811 - M.P. 20180

No es probable que **BRILINTA®** afecte a su capacidad para conducir y usar máquinas. Si se siente mareado mientras toma **BRILINTA®**, tenga cuidado mientras conduce o utiliza máquinas.

3. Cómo tomar BRILINTA®

Vía de administración: oral.
Siga exactamente las instrucciones de administración de **BRILINTA®** indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas.

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 **BRILINTA®** a la misma hora todos los días (por ejemplo, un comprimido por la mañana y uno por la noche).

Toma de **BRILINTA®** 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).

Cómo tomar BRILINTA®

- Puede tomar este medicamento con o sin alimentos.
- Puede comprobar cuándo tomó el último comprimido de **BRILINTA®** mirando el blister. Aparece un sol (para la mañana) y una luna (para la noche). Eso le indicará si ha tomado su dosis.

Si tiene dificultad para tragar el(los) comprimido(s)
Si tiene dificultad para tragar el(los) comprimido(s) puede triturarlos y mezclar con agua de la siguiente manera:

- Triture el(los) comprimido(s) a 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 toma más BRILINTA® de lo que debiera
Si toma más **BRILINTA®** de lo 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 concurra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:
Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247
Hospital Nacional "Profesor Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

FARM. JULIÁN FIORI
Director Técnico - Apoderado
Astra
M.N. 16911 - M.P. 20180

Si olvidó tomar BRILINTA®

- Si se olvida de tomar una dosis, limítese 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 BRILINTA®

No debe interrumpir **BRILINTA®** sin consultar a su médico. Tome **BRILINTA®** de forma regular y todo el tiempo que le indique su médico. Si deja de tomar **BRILINTA®**, 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 tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, **BRILINTA®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Con este medicamento pueden aparecer los siguientes efectos secundarios:

BRILINTA® 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. Cierto 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 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 (poco frecuente).
  - confusión súbita, dificultad para hablar o para entender a los demás (poco frecuente).
  - dificultad repentina para caminar o pérdida del equilibrio o de la coordinación (poco frecuente).
  - sensación repentina de mareo o cefalea intensa repentina de causa desconocida (poco frecuente).

  Todos ellos son signos de un tipo de infarto cerebral causado por una hemorragia en el cerebro.

- **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
  - heces negras o sangre en las heces
  - tos o vómitos con sangre
  - vómitos con sangre roja o vómito que parece "granos de café"

- Desmayo (síncope)

FARM. JULIÁN FIORI
Director Técnico - Apoderado
Aftra Tucumán - Argentina
M.P. 29189

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

- Signos de problemas de coagulación de la sangre llamado púrpura trombocitopénica trombótica (TTP), como: Fiebre y manchas violáceas (llamadas púrpura) en la piel o en la boca, con o sin coloración amarillenta de la piel o los ojos (ictericia) cansancio extremo o confusión inexplicables.

Consulte a su médico si observa algo de lo siguiente:
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 **BRILINTA®**. La dificultad para respirar relacionada con **BRILINTA®** 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 secundarios

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

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

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- 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 (úlcera)
- Sangrado de encías

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
Reacción alérgica – urticaria, picazón o hinchazón de la cara o labios/lengua hichados pueden ser signos de una reacción alérgica (vea sección 2: *Qué necesita saber antes de tomar **BRILINTA®**)*

- Confusión
- Problemas en la visión provocados por sangre en el ojo

FARM. JULIÁN FIORI
Director Técnico Apoderado
Astrazeneca S.A.
M.N. 10517 - M.P. 20100

- 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

Comunicación de efectos adversos:
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento: "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"

5. Cómo conservar BRILINTA®

- Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.
- Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C, en su envase original.

No utilice **BRILINTA®** después de la fecha de caducidad que aparece en el blister y el envase.

6. Información adicional

Composición de BRILINTA®

- El principio activo es ticagrelor. Cada comprimido recubierto contiene 90 mg de ticagrelor.
- Los demás componentes son: Manitol; Fosfato dibásico de calcio; Estearato de magnesio; Glicolato sódico de almidón; Hidroxipropilcelulosa; Talco; Dióxido de titanio; Óxido férrico amarillo; Polietilenglicol 400; Hipromellosa 2910.

Presentaciones de BRILINTA®: Envases conteniendo 14, 30, 56, 60, 100, 168, y 180 comprimidos recubiertos, siendo los 3 últimos de Uso Exclusivo Hospitalario.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Elaborado y acondicionado en: AstraZeneca AB, Gärtunavägen, SE-151 85 Södertälje, Suecia.

FARM. JULIÁN [illegible]
Director Técnico - Apoderado
AstraZeneca [illegible]
[illegible] - M.P. 20180

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.** - Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires.- Tel.: 0800-333-1247. Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 57.319. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

BRILINTA® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha última revisión:
Disposición ANMAT N°

FARM. JULIAN FIORI
Director Técnico Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 15641

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-14041888-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 3 de Marzo de 2020

Referencia: EX-2020-04614841 INF PAC 90mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.03 14:49:45 -03:00

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.03 14:49:46 -03:00