



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 8621

BUENOS AIRES, 03 AGO. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006708-16-9 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 autorización para importar la nueva concentración de TICAGRELOR 60 mg, forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, para la especialidad medicinal denominada: BRILINTA, inscrita bajo el Certificado N° 56.538.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, importación, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos N° 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios N° 1.890/92 y 177/93.

VP

→  
A



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

## DISPOSICIÓN N° 8621

Que la presente solicitud se encuadra dentro de los términos legales de los Artículos 4º, 14º y concordantes del Decreto N° 150/92.

Que la nueva concentración de la especialidad medicinal antedicha habrá de importarse de SUECIA, observándose su consumo en países que integran el Anexo I del Decreto N° 150/92 (SUECIA).

Que de acuerdo a lo establecido en la Disposición N° 5755/96, los métodos de control de calidad del producto terminado (para especialidades medicinales importadas de un país del Anexo I) serán solicitados y evaluados por el Instituto Nacional de Medicamentos.

Que a fojas 171 consta el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que se actúa en virtud a las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y el Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre del 2015.

UP

SA



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

## DISPOSICIÓN N° 8621

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma ASTRAZENECA S.A. fraccionar, distribuir y comercializar la nueva concentración de TICAGRELOR 60 mg, forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, para la especialidad medicinal denominada: BRILINTA, inscrita bajo el Certificado N° 56.538.

ARTICULO 2º.- Acéptase los datos característicos para la nueva concentración, según lo descrito en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Acéptanse los proyectos de rótulos primario de fojas 72 a 74, rótulo secundario de fojas 75 a 77; prospectos de fojas 78 a 149, información para el paciente de fojas 150 a 170 a desglosar las fojas 72, 75, 78 a 101, 150 a 156 respectivamente.

ARTICULO 4º.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual forma parte de la presente y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.538 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 5º.- Inscribese la nueva concentración autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

VP  
SA



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 8621

ARTICULO 6º.- Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexo de Autorización de Modificaciones, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N°: 1-0047-0000-006708-16-9

DISPOSICION N°: 8621

mb

UP

5

Dr. ROBERTO LEDE  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

### ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**8621**....., a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.538 la nueva concentración, solicitada por la firma ASTRAZENECA S.A., para la especialidad medicinal denominada BRILINTA / TICAGRELOR, otorgada según Disposición N° 8695/11, tramitado por expediente N° 1-0047-0000-004084-11-0.

La siguiente información figura consignada para la concentración autorizada:

Nombre Comercial: BRILINTA.

Nombre/s genérico/s: TICAGRELOR.

Forma Farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Clasificación ATC: B01AAC24.

Indicaciones: Administrado conjuntamente con ácido acetilsalicílico (AAS), está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos en paciente adultos con: \* síndromes coronarios agudos (SCA) O \*

VP  
SA



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Antecedentes de infarto de miocardio (IM) y alto riesgo de desarrollar un evento aterotrombótico.

Concentración/es: TICAGRELOR 60 mg.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Excipientes: Núcleo: Manitol 84 mg, Fosfato dibásico de calcio 42 mg, Estearato de magnesio 2 mg, Glicolato sódico de almidón 6 mg, Hidroxipropilcelulosa 6 mg; Cubierta: Dióxido de titanio 2,2 mg, Óxido férrico negro 0,001 mg, Óxido férrico rojo 0,01 mg, Polietilenglicol 400 0,4 mg, Hipromelosa 4,4 mg.

Envases/s: Blister PVC / PVDC - ALUMINIO.

Origen del producto: Sintético.

Vía de Administración: Oral.

Presentación: Envase conteniendo 10 comprimidos Recubiertos.

Contenido por unidad de venta: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos (3 blísters por 10 comprimidos recubiertos cada uno), envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos (6 blister por 10 comprimidos recubiertos cada uno).

Período de vida Útil: 36 Meses.

VP  
S A



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Forma de Conservación: Conservar a temperatura ambiente inferior a 30 ° C.

Condición de Expendio: BAJO RECETA.

País de Origen de Elaboración, integrante País Anexo I según Decreto 150/92: SUECIA.

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: ASTRAZENECA  
AB Gärtunavägen SE-151, 85 Södertälje Suecia.

Establecimiento control de calidad: ASTRAZENECA S.A.

Domicilio del Establecimiento control de calidad: ARGERICH 536 -  
HAEDO - PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Proyecto de rótulos primario de fojas 72 a 74, rótulo secundario de fojas 75 a 77; prospectos de fojas 78 a 149, información para el paciente de fojas 150 a 170 a desglosar las fojas 72, 75, 78 a 101, 150 a 156 respectivamente los que forman parte de la presente disposición.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización N° 56.538.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del

UP  
SA



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

REM a ASTRAZENECA S.A., titular del Certificado de Autorización N°  
56.538, en la Ciudad de Buenos Aires, a los **03 AGO. 2016** días, del  
mes.....

Expediente N° 1-0047-0000-006708-16-9

DISPOSICION N°

mb

8 6 2 1

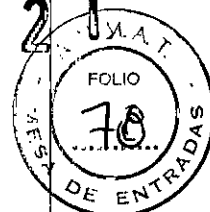
UP

**Dr. ROBERTO LEDEZMA**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



03 AGO. 2016

8621



## 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<sub>12</sub>, que previene la activación y agregación de las plaquetas dependiente de P2Y<sub>12</sub> mediada por adenosín difosfato (ADP). Ticagrelor no impide la unión del ADP, pero cuando se une al receptor P2Y<sub>12</sub> 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 ateroesclerótica, 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

  
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

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).

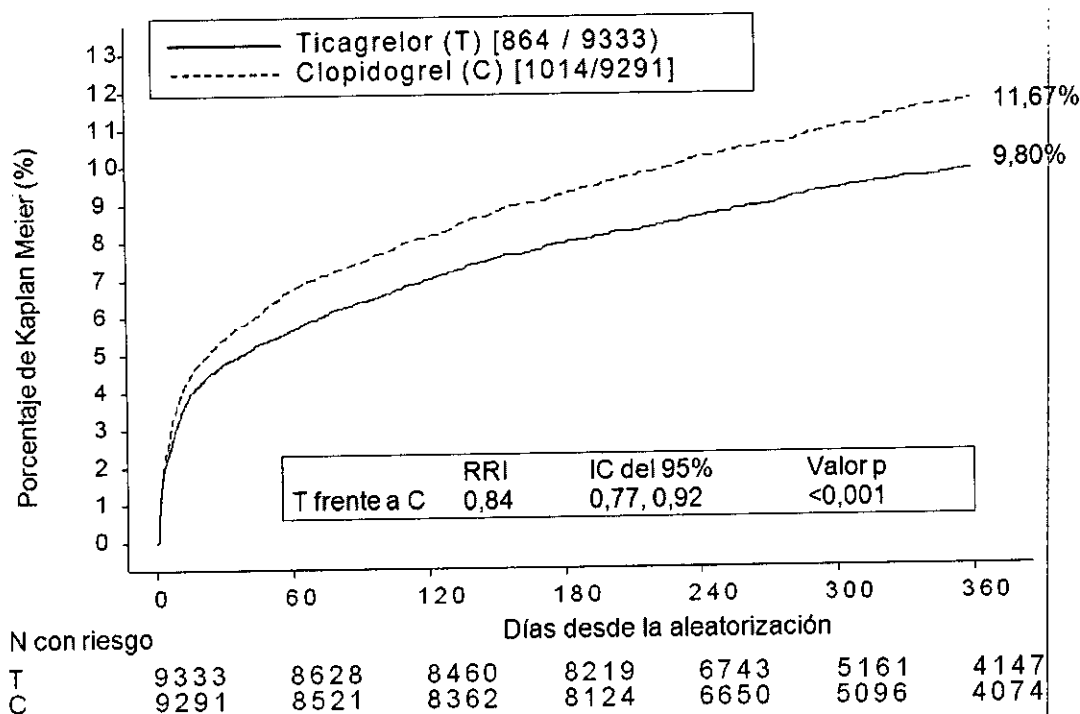
El efecto del tratamiento con ticagrelor frente a clopidogrel parece ser el mismo en todos los subgrupos de pacientes, incluyendo peso, género, antecedentes clínicos de diabetes

86211

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)**



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)**

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*  
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

	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 <sup>a</sup> (%/año)	RRR <sup>a</sup> (%) (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 <sup>d</sup>
Muerte CV	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
IM (excl. IM silente) <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>	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 <sup>d</sup>
Trombosis confirmada del stent	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> Excluyendo el IM silente.

<sup>c</sup> IGR = isquemia grave recurrente; IR = isquemia recurrente; AIT = accidente isquémico transitorio; AAT = acontecimiento arterio trombotico. IM total incluye el IM silente con fecha de inicio del acontecimiento fijada en la fecha de diagnóstico.

<sup>d</sup> 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

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

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  $\geq 3$  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  $\geq 65$  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 periodo 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 anomalía vascular intracraneal; si habían sufrido hemorragia gastrointestinal en los 6 meses previos o una cirugía mayor en los 30 días previos.

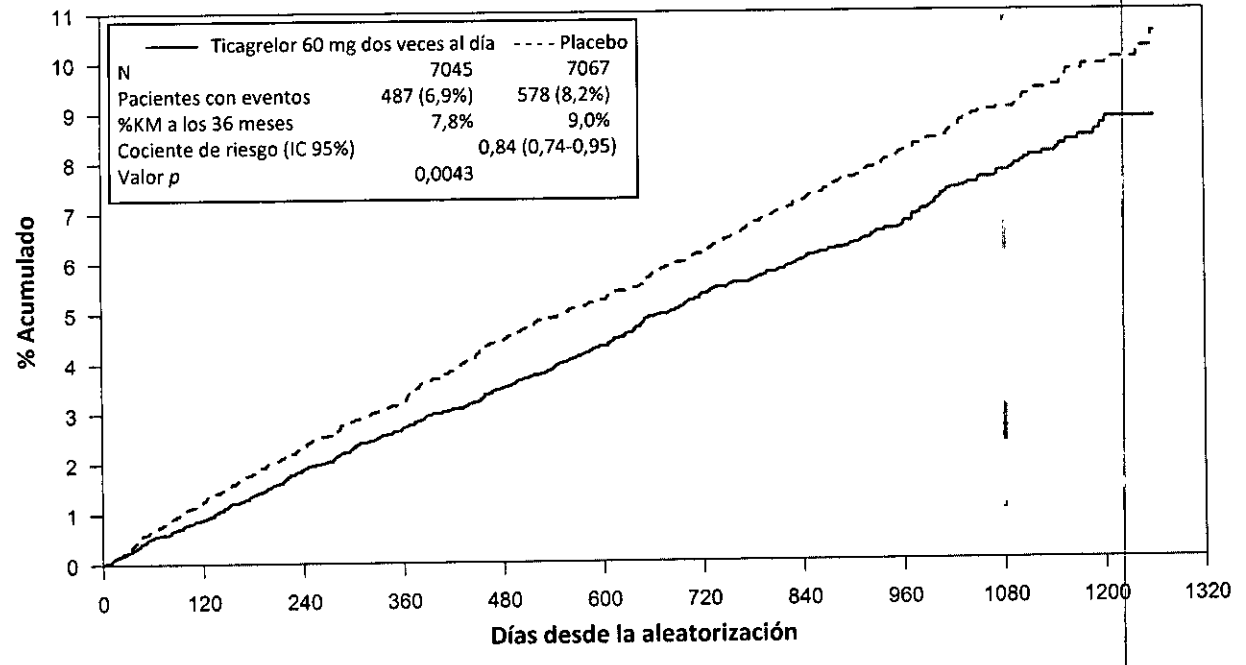


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

8621

Eficacia clínica

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



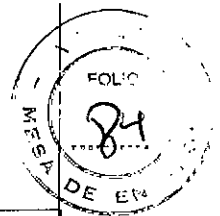
<b>N de riesgo</b>											
Ti 60 mg	7045	6948	6857	6784	6711	6357	5904	4926	3698	2055	710
Placebo	7067	6950	6842	6761	6658	6315	5876	4899	3646	2028	714

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

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

  
 CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
 APODERADA  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 M.N. N°12261  
 AstraZeneca S.A.

8 6 2, 11



Característica	Ticagrelor 60 mg dos veces al día +AAS N = 7.045			AAS solo N = 7.067		valor p
	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.

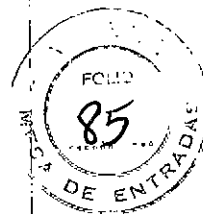
Ambas dosis de ticagrelor fueron superiores al placebo en la prevención de eventos aterotrombóticos (criterio de valoración primario combinado: muerte CV, IM y ACV), con un efecto del tratamiento consistente a lo largo de todo el período del estudio, con una RRR del 16% y una RRA de 1,27% para ticagrelor 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%).

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstroZeneca S.A.

8621



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**<sup>®</sup> 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  $t_{\max}$  de 1,5 horas aproximadamente. La formación del principal metabolito circulante AR-C124910XX (también activo) de ticagrelor es rápida, con una mediana del  $t_{\max}$  de 2,5 horas aproximadamente. Tras una dosis única oral de ticagrelor 90 mg en condiciones de ayuno en sujetos sanos, la  $C_{\max}$  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  $C_{\max}$  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  $C_{\max}$  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  $C_{\max}$  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  $C_{\max}$  del metabolito activo, pero no tuvo efecto alguno en la  $C_{\max}$  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  $C_{\max}$  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

  
CLAUDIA BRUÑO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.



8621

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<sub>12</sub> 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<sub>1/2</sub> 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<sub>máx</sub> 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*).

**Insuficiencia hepática**

La C<sub>máx</sub> 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 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**

  
 CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
 APODERADA  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 M.N. N°12261  
 AstraZeneca S.A.

8621



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 ( $C_{\text{máx}}$  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 carcinogénicos 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*).

### POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

#### Posología

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

#### *Síndromes coronarios agudos*

El tratamiento con **BRILINTA**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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

  
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

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 *Posología 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

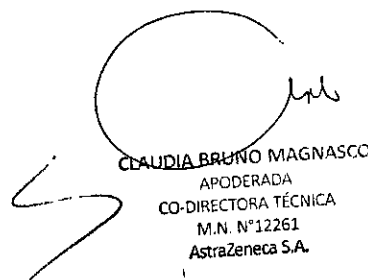
Se debe advertir a los pacientes que informen a su médico y dentista de que están tomando ticagrelor antes de programar cualquier cirugía y antes de tomar cualquier medicamento nuevo.

En los pacientes del estudio PLATO sometidos a una cirugía de revascularización 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.



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

8621

### **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  $\geq 3$  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*.

### **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  $\geq 75$  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**



  
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

8621

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.

#### 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  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC del ticagrelor 2,4 y 7,3 veces, respectivamente. La  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC del metabolito activo se redujeron en un 89% y un 56%, respectivamente. Cabe esperar que otros inhibidores potentes del CYP3A4 (claritromicina, nefazodona, ritonavir y atazanavir) tengan efectos similares y por tanto la administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 con ticagrelor está contraindicada (ver *Contraindicaciones*).
- Inhibidores moderados del CYP3A4: La administración concomitante de diltiazem y ticagrelor aumentó la  $C_{m\acute{a}x}$  en un 69% y el AUC 2,7 veces, y redujo la  $C_{m\acute{a}x}$  del metabolito activo en un 38%, sin cambios en el AUC. El ticagrelor no afectó a las concentraciones plasmáticas del diltiazem. Cabe esperar que otros inhibidores moderados del CYP3A4 (por ejemplo, amprenavir, aprepitant, eritromicina y fluconazol) tengan un efecto similar y pueden administrarse también conjuntamente con ticagrelor.

##### Inductores del CYP3A

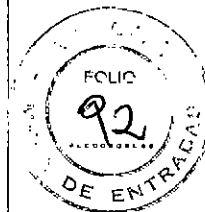
La administración concomitante de rifampicina y ticagrelor redujo la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC del ticagrelor en un 73% y un 86%, respectivamente. La  $C_{m\acute{a}x}$  del metabolito activo no varió y el AUC se redujo en un 46%, respectivamente. Cabe esperar que otros inductores del CYP3A (por ejemplo,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

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

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

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

8621



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.

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  $C_{m\acute{a}x}$  de la simvastatina en un 81% y el AUC en un 56%, y también aumentó la  $C_{m\acute{a}x}$  del ácido de simvastatina en un 64% y el AUC en un 52%, con algunos casos individuales en los que aumentó 2 ó 3 veces. La administración concomitante de ticagrelor con dosis de simvastatina superiores a 40 mg diarios podría provocar 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 la  $C_{m\acute{a}x}$  del ácido de atorvastatina en un 23% y el AUC en un 36%. Se observaron incrementos similares en el AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  de todos los metabolitos del ácido de atorvastatina. Esos incrementos no se consideran clínicamente significativos.
- 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.

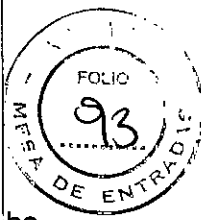
Ticagrelor es un inhibidor leve del CYP3A4. No se recomienda la administración concomitante de ticagrelor con sustratos del CYP3A4 con índices terapéuticos estrechos (por ejemplo, cisaprida y alcaloides del cornezuelo del centeno) ya que puede aumentar la exposición a estos medicamentos.

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

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

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

8 6 2 11



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

*Medicamentos metabolizados por CYP2C9*

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

*Anticonceptivos orales*

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

*Medicamentos conocidos por inducir bradicardia*

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

  
CLAUDIA BRUNG MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.



8 6 2 11

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.

**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 ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  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
--------------------------------------	----------------	------------	-----------------

  
 CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
 APODERADA  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 M.N. N°12261  
 AstraZeneca S.A.

862.01

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incluyendo quistes y pólipos)			Hemorragias tumorales <sup>a</sup>
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Hemorragias por trastornos sanguíneos <sup>b</sup>		
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad incluyendo angioedema <sup>c</sup>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperuricemia <sup>d</sup>	Gota/Artritis gotosa	
Trastornos psiquiátricos			Confusión
Trastornos del sistema nervioso		Mareos, Síncope, Dolor de cabeza	Hemorragia intracraneal
Trastornos oculares			Hemorragia ocular <sup>e</sup>
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 <sup>f</sup>	
Trastornos gastrointestinales		Hemorragia gastrointestinal <sup>g</sup> , Diarrea, Náuseas, Dispepsia, Estreñimiento	Hemorragia retroperitoneal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Hemorragias subcutáneas dérmicas <sup>h</sup> , Exantema, Prurito	
Trastornos musculoesqueléticos del tejido conectivo y del hueso			Hemorragias musculares <sup>i</sup>
Trastornos renales y urinarios		Hemorragia del tracto urinario <sup>j</sup>	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Hemorragias del aparato reproductor <sup>k</sup>
Exploraciones complementarias		Aumento de la creatinina sérica <sup>d</sup>	

S

  
 CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
 APODERADA  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 M.N. N°12261  
 AstraZeneca S.A.

8621

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Hemorragia después del procedimiento, Hemorragias traumáticas <sup>l</sup>	

<sup>a</sup> por ejemplo, hemorragia por cáncer de vejiga, cáncer gástrico, cáncer de colon

<sup>b</sup> por ejemplo, aumento de la tendencia a sufrir hematomas, hematomas espontáneos, diátesis hemorrágica

<sup>c</sup> Identificado durante la poscomercialización

<sup>d</sup> 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.

<sup>e</sup> por ejemplo, hemorragia conjuntival, retinal, intraocular

<sup>f</sup> por ejemplo, epistaxis, hemoptisis

<sup>g</sup> por ejemplo, hemorragia gingival, hemorragia rectal, hemorragia por úlcera gástrica

<sup>h</sup> por ejemplo, equimosis, hemorragia cutánea, petequias

<sup>i</sup> por ejemplo, hemartrosis, hemorragia muscular

<sup>j</sup> por ejemplo, hematuria, cistitis hemorrágica

<sup>k</sup> por ejemplo, hemorragia vaginal, hematospermia, hemorragia posmenopáusica

<sup>l</sup> 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:

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

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261

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.

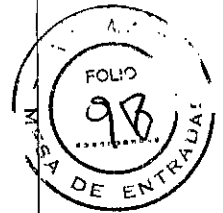
#### Resultados de hemorragias en PEGASUS

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

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


  
 CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
 APODERADA  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 M.N. N°12261

8621



	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
<b>Categorías de hemorragias definidas por TIMI</b>				
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
<b>Categorías de hemorragias definidas por PLATO</b>				
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.

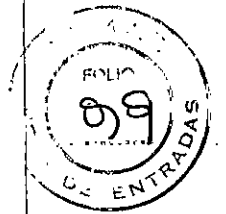
Hemorragia PLATO mayor mortal/potencialmente mortal: Hemorragia mortal, o cualquier hemorragia intracraneal, o hemorragia intrapericárdica con tamponamiento cardíaco, o con choque hipovolémico o hipotensión grave que precisa vasopresores/ inotrópicos o cirugía o clínicamente aparente con disminución >50 g/l en la hemoglobina, o 2-3 unidades de glóbulos rojos transfundidas.

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.

  
 CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
 APODERADA  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 M.N. N°12261  
 AstraZeneca S.A

86211



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**<sup>®</sup>. En el estudio PLATO, los eventos adversos (EA) relacionados con la disnea (disnea, disnea en reposo, disnea de esfuerzo, disnea paroxística nocturna 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*).

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**<sup>®</sup>, 0,9% de los pacientes interrumpieron la medicación de estudio debido a la

  
 CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
 APODERADA  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 M.N. N°12261  
 AstraZeneca S.A.

8621

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.

*Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra 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.*

  
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

8621



**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, Gärtnavägen, 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.

  
GLADIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.





8621

**PROYECTO DE RÓTULO**

**(FOIL)**

**BRILINTA®**


**TICAGRELOR 60 mg**

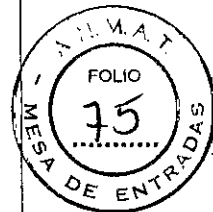
Vía oral

Industria Sueca

Lote N°  
Vencimiento:

AstraZeneca 

  
  
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.



**PROYECTO DE RÓTULO  
(ESTUCHE)**

8 6 2 1

**BRILINTA®**

**TICAGRELOR 60 mg**

Comprimidos recubiertos

Vía oral

Contenido: 30 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.

**INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO:** Ver prospecto adjunto.

**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.

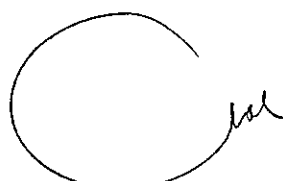
**BRILINTA®** es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Lote N°

Vencimiento:

AstraZeneca 

**Nota:** Lo/s envase/s conteniendo 60 comprimidos recubiertos llevará/n el mismo texto.



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.



86211

## 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 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. 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:

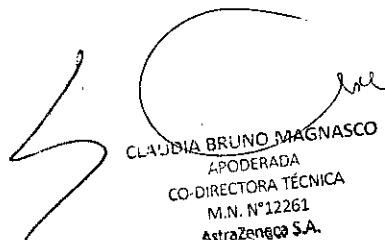
- un infarto de miocardio, hace más de un año.

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.

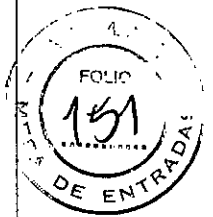
**Cómo actúa BRILINTA®**

**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').

  
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

8621



**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.

### Niños y adolescentes

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

### Uso de BRILINTA® con otros medicamentos

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)

  
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
ABOGERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

86211

- 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 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 alteplasa.

### 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.

### 3. Cómo tomar BRILINTA®



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).

#### 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).

  
  
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

#### **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 concorra 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, límitese a tomar su siguiente dosis a la hora habitual.
- No tome una dosis doble (dos dosis a la vez) para compensar las dosis olvidadas.

#### **Si interrumpe el tratamiento con 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.

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:

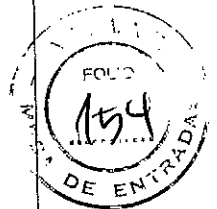
**BRILINTA®** afecta a la coagulación sanguínea, por lo que la mayoría de efectos adversos están relacionados con hemorragias. Pueden aparecer hemorragias en cualquier parte del cuerpo. Cierta nivel de hemorragia es frecuente (como hematomas y sangrado por la nariz). Las hemorragias graves son raras,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

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

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

  
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

86201



- 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)

**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)*

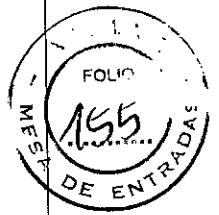
- Hematomas
- Dolor de cabeza
- Sensación de mareo o como si todo girase
- Diarrea o indigestión
- Sensación de malestar (náuseas)
- Estreñimiento
- Erupción
- Picor
- Dolor intenso e inflamación en las articulaciones – estos son signos de gota
- Sensación de mareo o aturdimiento, o visión borrosa –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

*Poco frecuentes (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

  
CLAUDIA BRILINO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

8621



- 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.

*"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.

Pais de procedencia: Suecia

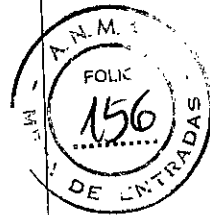
Elaborado y acondicionado en: AstraZeneca AB, Gärtunavägen, SE-151 85 Södertälje, Suecia.

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.

  
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

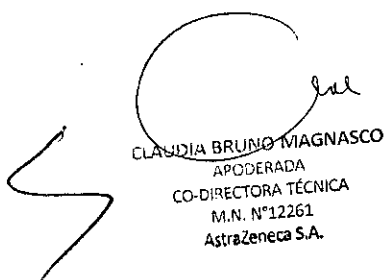


86211



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

Fecha de última revisión:  
Disposición ANMAT N°

  
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.