



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

DISPOSICIÓN N° 7570

BUENOS AIRES, 10 DIC 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010793-13-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el Anexo I del Decreto N° 150/92 (T.O. Decreto N° 177/93).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley N° 16.463 y los Decretos Nros. 9763/64, 1890/92, 150/92 (T.O. Decreto N° 177/93) y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el artículo 4° del Decreto N° 150/92 (T.O. Decreto N° 177/93).



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

DISPOSICIÓN N°

7570

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

9,
Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional dictamina que se han dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1271/13.

Por ello;



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

DISPOSICIÓN N°

7570

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial BRILIQUE y nombre/s genérico/s TICAGRELOR, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3. por ASTRAZENECA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

2

ARTICULO 2º.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º.- Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

AM

ARTICULO 5º.- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya



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

DISPOSICIÓN N° **7570**

inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º.- Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-010793-13-1

DISPOSICIÓN N° **7570**

Handwritten mark resembling a stylized 'M' or 'H' with a vertical line through it.

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N° 7570

Nombre comercial: BRILIQUE.

Nombre/s genérico/s: TICAGRELOR.

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: ASTRAZENECA AB.

Domicilio del establecimiento elaborador: GÄRTUNAVÄGEN S-151 85,
SÖDERTÄLJE, SUECIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: ARGERICH 536,
HAEDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: BRILIQUE.

Clasificación ATC: B01AC24.

Indicación/es autorizada/s: COADMINISTRADO CON ACIDO ACETILSALICILICO (AAS), ESTA INDICADO PARA LA PREVENCION DE EVENTOS ATEROTROMBOTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON SINDROMES CORONARIOS AGUDOS (SCA) (ANGINA INESTABLE, INFARTO DE MIOCARDIO SIN ELEVACION DEL SEGMENTO ST [NSTEMI] O INFARTO DE MIOCARDIO CON ELEVACION DEL



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

7570

SEGMENTO ST [NSTEMI]), INCLUYENDO PACIENTES TRATADOS MEDICAMENTE, Y AQUELLOS QUE SE MANEJAN CON INTERVENCION CORONARIA PERCUTANEA (PCI) O CIRUGIA DE BYPASS DE LAS ARTERIAS CORONARIAS (CABG).

Concentración/es: 90 mg de TICAGRELOR.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: TICAGRELOR 90 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.0 mg, TALCO 1.0 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1.7 mg, POLIETILENGLICOL 400 0.6 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 9.0 mg, FOSFATO DE CALCIO DIBASICO 63 mg, OXIDO FERRICO AMARILLO 0.1 mg, GLICOLATO SODICO DE ALMIDON 9.0 mg, MANITOL 126 mg, HIPROMELLOSA 2910 5.6 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC-PVDC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 14, 30, 56, 60, 100, 168 y 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS TRES ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 14, 30, 56, 60, 100, 168 y 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS TRES ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.



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

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración: SUIZA.

País de procedencia: SUIZA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto
Nº 150/92: REINO UNIDO.

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: ASTRAZENECA AB.

Domicilio del establecimiento elaborador: GÄRTUNAVÄGEN S-151 85,
SÖDERTÄLJE, SUECIA.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: ARGERICH 536, HAEDO,
PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN Nº: **7570**

✓
g

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 7570

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE RÓTULO

BRILIQUE
TICAGRELOR 90 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo Receta

Industria Sueca

Contenido: 14 comprimidos recubiertos

Composición:

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

Información sobre el producto:

Ver Prospecto adjunto

Modo de conservación:

Conservar a temperatura inferior a 30°C, en su envase original

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Número de Certificado: XX.XXX

País de procedencia: Suecia

Elaboración, acondicionamiento primario y secundario en: AstraZeneca AB, Gärtunavägen, SE-151 85 Södertälje, Suecia.

Importado y distribuido por:

AstraZeneca S.A. - Argerich 536, B176EQL, Haedo, Buenos Aires.- Tel.: 0800-333-1247
Directora Técnica: Nélida de Benedetti - Farmacéutica.

Nota: Los envases conteniendo 30, 56, 60 comprimidos recubiertos llevarán el mismo texto.

PROYECTO DE RÓTULO

**BRILIQUE
TICAGRELOR 90 mg
Comprimidos Recubiertos
USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO**

Venta bajo Receta

Industria Suecia

Contenido: 100 comprimidos recubiertos

Composición:

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

Información sobre el producto:

Ver Prospecto adjunto

Modo de conservación:

Conservar a temperatura inferior a 30°C, en su envase original

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Número de Certificado: XX.XXX

País de procedencia: Suecia

Elaboración, acondicionamiento primario y secundario en: AstraZeneca AB, Gärtunavägen, SE-151 85 Södertälje, Suecia.

Importado y distribuido por:

AstraZeneca S.A. - Argerich 536, B176EQL, Haedo, Buenos Aires.- Tel.: 0800-333-1247
Directora Técnica: Nélide de Benedetti - Farmacéutica.

Nota: Los envases conteniendo 168, 180 comprimidos recubiertos llevarán el mismo texto.

PROYECTO DE PROSPECTO

BRILIQUE®
TICAGRELOR 90 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Sueca

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN:

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Código ATC : B01AC24

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo heparina.

INDICACIONES:

BRILIQUE®, coadministrado con ácido acetilsalicílico (AAS), está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos con Síndromes Coronarios Agudos (SCA) (angina inestable, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST [NSTEMI] o infarto de miocardio con elevación del segmento ST [STEMI]), incluyendo pacientes tratados médicamente, y aquellos que se manejan con intervención coronaria percutánea (PCI) o cirugía de bypass de las arterias coronarias (CABG).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:**Propiedades farmacodinámicas:**Mecanismo de acción:

BRILIQUE®, contiene ticagrelor, un miembro de la clase química de las ciclopentiltriazolpirimidinas (CPTP), que es un antagonista selectivo de los receptores de difosfato de adenosina (ADP), que actúa sobre el receptor de ADP P2Y₁₂ y puede prevenir la activación y agregación plaquetaria mediada por ADP. El ticagrelor es activo por vía oral y se une de forma reversible al receptor P2Y₁₂ del ADP en las plaquetas. El ticagrelor no se une al mismo lugar de unión del ADP, pero interacciona con el receptor P2Y₁₂ de ADP en las plaquetas para impedir la transmisión de señales.

Efectos farmacodinámicos:Inicio de acción:

En los pacientes con enfermedad arterial coronaria estable con AAS, ticagrelor muestra un rápido inicio de efecto farmacológico, como se demuestra mediante una inhibición media de la agregación de plaquetas (IAP) para ticagrelor a las 0,5 horas después de una dosis de carga de 180 mg de alrededor de 41%, con el efecto máximo de la IAP de 89% en 2-4 horas después de la dosis, y mantenido entre 2-8 horas. El 90% de los pacientes tenían IAP en un grado final de >70% a las 2 horas después de la dosis.

Finalización de la acción:

Si se prevé un procedimiento de cirugía de bypass coronaria, el riesgo de sangrado para ticagrelor es mayor en comparación con clopidogrel cuando se interrumpió en el plazo de menos de 96 horas antes del procedimiento.

Datos sobre cambios de tratamiento:

El cambio de clopidogrel a ticagrelor da como resultado un aumento absoluto del IAP de 26,4%, mientras que el cambio de ticagrelor a clopidogrel da como resultado una disminución absoluta del IAP de 24,5%. Los pacientes pueden ser cambiados de clopidogrel a ticagrelor sin ninguna interrupción del efecto antiplaquetario (ver *Posología y modo de administración*).

Eficacia clínica y seguridad

GEL ID: [CV.000-780-550]



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

Página 1 de 16

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

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

El resultado apareció tempranamente (reducción del riesgo absoluto [RRA] de 1,0% y reducción del riesgo relativo [RRR] de 12% a los 30 días), con un efecto de tratamiento constante durante el período completo de 12 meses, con una RRA de 1,9% por año y una RRR de 16%. Esto sugiere que es apropiado tratar a pacientes con ticagrelor hasta por 12 meses (ver *Posología y modo de administración*). El tratamiento de 54 pacientes con síndrome coronario agudo con ticagrelor en lugar de clopidogrel evitará un evento aterotrombótico; el tratamiento de 91 pacientes prevendrá una muerte cardiovascular (ver *Figura 1 y Tabla 1*).

El efecto del tratamiento con ticagrelor comparado con clopidogrel parece consistente a través de varios subgrupos, incluyendo a pacientes analizados en función de su peso, sexo, antecedentes médicos (de diabetes mellitus, ataque isquémico transitorio, ACV no hemorrágico, o de revascularización miocárdica); tratamientos concomitantes (incluyendo heparinas, inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa e inhibidores de la bomba de protones; ver *Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción*), diagnóstico final (STEMI, NSTEMI, o AI), y tipo de tratamiento implementado (invasivo o médico).

Se observó una interacción levemente significativa del tratamiento con la región geográfica en donde fue implementado, donde la razón de riesgo (HR) para el criterio de valoración primario favorece a ticagrelor en el resto del mundo, pero favorece a clopidogrel en América del Norte, lo que representa aproximadamente el 10% de la población total estudiada (p de la interacción= 0,045).

Los análisis exploratorios sugieren una posible asociación con la dosis de AAS, de manera tal que se observó eficacia reducida con ticagrelor con dosis crecientes de AAS. Las dosis diarias de AAS para acompañar BRILIQUE® deben ser de 75-150 mg/día (ver *Posología y modo de administración y Advertencias y precauciones especiales de uso*).

La Figura 1 muestra la estimación del riesgo a la primera ocurrencia de cualquier evento en el criterio de valoración combinado de eficacia.

Figura 1 – Tiempo a la primera ocurrencia de muerte CV, IM y ACV (PLATO)

BRILIQUE® redujo la ocurrencia del criterio de valoración combinado primario en comparación con clopidogrel tanto en la población con AI/NSTEMI como con STEMI (Tabla 1).

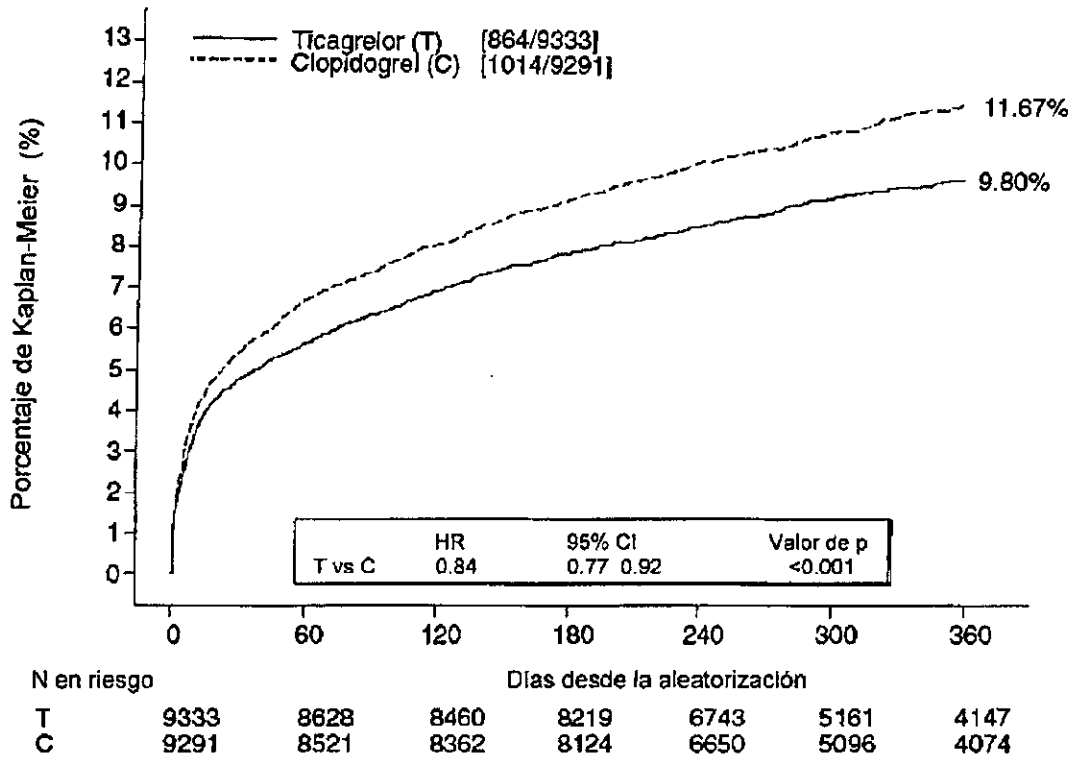


Tabla 1 – Eventos de evolución en PLATO

	BRILIQUE® (% de pacientes con el acontecimiento) N = 9333	Clopidogrel (% de pacientes con el acontecimiento) N = 9291	RRA ^a (% anual)	RRR ^a (%) (IC del 95%)	P
Muerte CV + IM (excl. IM asintomático) + AVC	9.3	10.9	1.9	16 (8, 23)	0.0003
Programados para un Procedimiento invasivo	8.5	10.0	1.7	16 (6, 25)	0.0025
Programados para un tratamiento médico	11.3	13.2	2.3	15 (0,3, 27)	0.0444 ^d
Mortalidad CV	3.8	4.8	1.1	21 (9, 31)	0.0013
IM (excl. IM asintomático) ^b	5.4	6.4	1.1	16 (5, 25)	0.0045
AVC	1.3	1.1	-0.2	-17 (-52, 9)	0.2249
Mortalidad por todas las causas + IM (excl. IM asintomático) + AVC	9.7	11.5	2.1	16 (8, 23)	0.0001
Muerte CV + IM total + AVC + IRG + IR + ATI + otros EAT ^c	13.8	15.7	2.1	12 (5, 19)	0.0006

Mortalidad por todas las causas	4.3	5.4	1.4	22 (11, 31)	0.0003 ^d
Trombosis confirmada del stent	1.2	1.7	0.6	32 (8, 49)	0.0123 ^d

- ^a RRA = reducción del riesgo absoluto; RRR= reducción del riesgo relativo (1 – razón de riesgos) x 100%. Los valores negativos de RRR indican un aumento del riesgo relativo.
- ^b Excluyendo el infarto de miocardio asintomático.
- ^c IRG = isquemia recidivante grave; IR = isquemia recidivante; AIT = accidente isquémico transitorio; EAT = episodio aterotrombótico. "IM total" incluye el IM asintomático, fijando como fecha del acontecimiento la fecha del diagnóstico.
- ^d Valor nominal de significación; todas las demás diferencias son formalmente significativas según los análisis jerárquicos predefinidos.

Subestudio Holter:

Para estudiar la ocurrencia de pausas ventriculares y otros episodios arrítmicos durante el estudio PLATO, los investigadores realizaron monitoreo Holter en un subgrupo de cerca de 3000 pacientes, de los cuales aproximadamente 2000 tuvieron registros tanto en la fase aguda de su SCA y después de un mes. La variable primaria de interés fue la aparición de pausas ventriculares ≥ 3 segundos. Más pacientes tuvieron pausas ventriculares con ticagrelor (6,0%) que con clopidogrel (3,5%) en la fase aguda, y 2,2% y 1,6% respectivamente, después de un mes (ver *Advertencias y precauciones especiales de uso*). El aumento en las pausas ventriculares en la fase aguda del SCA fue más pronunciado en pacientes con ticagrelor con antecedentes de insuficiencia cardíaca crónica (ICC) (9,2% frente a 5,4% en pacientes sin antecedentes de ICC; para los pacientes con clopidogrel, el 4,0% en aquellos con antecedentes de ICC frente a 3,6% en aquellos sin antecedentes). Este desequilibrio no se produjo al mes: 2,0% frente a 2,1% para los pacientes con ticagrelor con y sin antecedente de ICC respectivamente, y 3,8% frente a 1,4% con clopidogrel. No hubo consecuencias clínicas adversas asociadas con estas diferencias (incluyendo necesidad de implante de marcapasos) en esta población de pacientes.

Subestudio genético PLATO:

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

Compuesto combinado de eficacia y seguridad:

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

Población pediátrica:

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

Propiedades farmacocinéticas:

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

Absorción:

La absorción de ticagrelor es rápida con una mediana de $t_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 1,5 horas. La formación del metabolito principal circulante AR-C124910XX (también activo) de ticagrelor es rápida con una mediana de $t_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 2,5 horas. Tras la administración oral de

ticagrelor 90 mg en condiciones de ayuno, la $C_{m\acute{a}x}$ es de 529 ng/ml y el AUC (área bajo la curva) es 3451 ng*h/ml. Las relaciones de la droga original y su metabolito son 0,28 para $C_{m\acute{a}x}$ y 0,42 para el AUC.

La biodisponibilidad absoluta media de ticagrelor se estimó en 36%. La ingestión de una comida rica en grasa dio como resultado un aumento del 21% en el AUC de ticagrelor y una disminución de 22% en la $C_{m\acute{a}x}$ del metabolito activo, pero no tuvo efecto sobre la $C_{m\acute{a}x}$ de ticagrelor o el AUC del metabolito activo. Estos pequeños cambios se consideran de significado clínico mínimo; por lo tanto, ticagrelor puede administrarse con o sin alimentos. Ticagrelor, así como el metabolito activo, son sustratos de la glicoproteína P (P-gp).

Distribución:

El volumen de distribución en el estado estacionario de ticagrelor es de 87,5 l. Ticagrelor y el metabolito activo se unen ampliamente a proteínas plasmáticas humanas (> 99,7%).

Biotransformación:

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

El principal metabolito de ticagrelor es AR-C124910XX, que también es activo según lo evaluado por su unión *in vitro* al receptor plaquetario P2Y₁₂ de ADP. La exposición sistémica al metabolito activo es de aproximadamente 30-40% de la obtenida para ticagrelor.

Eliminación:

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

Poblaciones especiales:

Ancianos:

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

Pediátrica:

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

Sexo:

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

Insuficiencia renal:

La exposición a ticagrelor y el metabolito activo fue aproximadamente 20% menor en los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) en comparación con sujetos con función renal normal (ver *Posología y modo de administración*).

Insuficiencia hepática:

La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC para ticagrelor fueron 12% y 23% más altas en los pacientes con insuficiencia hepática leve en comparación con sujetos sanos, respectivamente (ver *Posología y modo de administración*). Ticagrelor no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave y su uso en estos pacientes está contraindicado (ver *Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales de uso*).

Etnicidad:

Los pacientes de origen asiático tienen una biodisponibilidad en promedio un 39% mayor en comparación con pacientes caucásicos. Los pacientes que se autoidentificaron como negros tenían una biodisponibilidad del 18% más baja de ticagrelor en comparación con pacientes caucásicos. En estudios de farmacología clínica, la exposición ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC) a ticagrelor en sujetos japoneses fue

de aproximadamente 40% (20% después del ajuste por peso corporal) mayor en comparación a la de los caucásicos.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos de ticagrelor y su metabolito principal no han demostrado un riesgo inaceptable de efectos adversos para seres humanos en base a los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis única y repetida y de potencial genotóxico.

Se observó irritación gastrointestinal, en varias especies animales en los niveles clínicos de exposición pertinentes (ver *Reacciones adversas*).

En ratas hembras, ticagrelor a altas dosis mostró una mayor incidencia de tumores uterinos (adenocarcinomas) y una mayor incidencia de adenomas hepáticos. El mecanismo de los tumores uterinos es probablemente el desequilibrio hormonal que puede conducir a tumores en ratas. El mecanismo para los adenomas hepáticos se debe probablemente a una inducción de enzimas específicas de roedores en el hígado. Por lo tanto, se considera poco probable que los resultados de carcinogenicidad sean relevantes para los seres humanos.

En ratas se observaron anomalías del desarrollo menores a dosis tóxicas maternas (margen de seguridad de 5,1). En conejos, se observó un ligero retraso en la madurez hepática y el desarrollo del esqueleto en los fetos de madres a dosis altas sin mostrar toxicidad materna (margen de seguridad de 4,5).

Los estudios en ratas y conejos mostraron toxicidad reproductiva, con una ligera reducción de ganancia de peso corporal materno y viabilidad neonatal y peso al nacer reducidos, con retraso en el crecimiento. Ticagrelor produjo ciclos irregulares (en su mayoría ciclos extendidos) en ratas hembras, pero no afecta la fertilidad en general en ratas machos y hembras. Los estudios farmacocinéticos realizados con ticagrelor radio-marcado demostraron que el compuesto original y sus metabolitos se excretan en la leche de ratas (ver *Fertilidad, embarazo y lactancia*).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología:

El tratamiento con **BRILIQUE®** debe iniciarse con una sola dosis de carga de 180 mg (dos comprimidos de 90 mg) y luego continuar con 90 mg dos veces al día.

Los pacientes que toman **BRILIQUE®** también deben tomar AAS diariamente, a menos que esté específicamente contraindicado. Después de una dosis inicial de AAS, **BRILIQUE®** se debe utilizar con una dosis de mantenimiento de AAS de 75-150 mg/día (ver *Características farmacológicas*).

Se recomienda el tratamiento por hasta 12 meses a menos que la interrupción de **BRILIQUE®** esté indicada clínicamente (ver *Características farmacológicas*). La experiencia más allá de 12 meses es limitada.

En los pacientes con síndromes coronarios agudos (SCA), la interrupción prematura con cualquier terapia antiplaquetaria, incluyendo **BRILIQUE®**, puede dar como resultado un mayor riesgo de muerte cardiovascular o infarto de miocardio debido a la enfermedad subyacente del paciente (ver *Advertencias y precauciones especiales de uso*). Por lo tanto, debe evitarse la interrupción prematura del tratamiento.

También deben evitarse los intervalos en la terapia. Un paciente que pierde una dosis de **BRILIQUE®** debe tomar sólo una pastilla de 90 mg (la dosis siguiente) a su hora programada.

Los pacientes tratados con clopidogrel pueden ser cambiados directamente a **BRILIQUE®** si es necesario (ver *Acción Farmacológica*). El cambio de prasugrel a **BRILIQUE®** no se ha investigado.

Poblaciones especiales:

Población anciana:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos (ver *Propiedades Farmacocinéticas*)

Insuficiencia renal:

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

Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve. **BRILIQUE®** no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Su uso en pacientes

con insuficiencia hepática moderada o grave está contraindicado (ver *Contraindicaciones, Advertencias y precauciones especiales de uso y Propiedades farmacocinéticas*).

Población pediátrica:

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

Modo de administración:

Para uso oral. **BRILIQUE®** puede administrarse con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES:

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO:

Riesgo de hemorragia:

En el estudio pivotal de fase 3 (PLATO, PLATelet Inhibition and Patient Outcomes, 18.624 pacientes) los criterios clave de exclusión incluyeron un mayor riesgo de sangrado, trombocitopenia clínicamente importante o anemia, hemorragia intracraneal previa, hemorragia gastrointestinal en los últimos 6 meses o cirugía mayor dentro de los últimos 30 días. Los pacientes con síndromes coronarios agudos tratados con **BRILIQUE®** y AAS mostraron un riesgo aumentado de sangrado mayor no relacionado a cirugía de by-pass coronaria (CABG), y también un incremento en las hemorragias que requieren atención médica (hemorragias PLATO mayores + menores), pero no se registró una mayor incidencia de hemorragias fatales o potencialmente mortales (ver *Reacciones adversas*).

Por lo tanto, el uso de **BRILIQUE®** en pacientes de riesgo mayor conocido para sangrado debe sopesarse contra el beneficio en términos de prevención de eventos aterotrombóticos. Si está clínicamente indicado, **BRILIQUE®** debe utilizarse con precaución en los siguientes grupos de pacientes:

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

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

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

Cirugía:

Los pacientes deben ser advertidos para informar a médicos y dentistas que están tomando **BRILIQUE®** antes de programar cualquier cirugía y antes de tomar cualquier medicamento nuevo. En los pacientes de PLATO sometidos a cirugía de by-pass coronaria (CABG), **BRILIQUE®** tuvo más sangrado que clopidogrel cuando se suspendió dentro de 1 día antes de la cirugía, pero una tasa similar de sangrado mayor en comparación con clopidogrel después de interrumpir el tratamiento 2 ó más días antes de la cirugía (ver *Reacciones adversas*). Si un paciente debe someterse a cirugía programada y no se desea el efecto antiplaquetario, **BRILIQUE®** debe suspenderse 7 días antes de la cirugía (ver *Características farmacológicas*).

Pacientes en riesgo de eventos bradicárdicos:

Debido a las observaciones de pausas ventriculares mayormente asintomáticas en un estudio clínico anterior, los pacientes con riesgo aumentado de eventos bradicárdicos (por ejemplo, pacientes sin marcapasos con síndrome del seno enfermo, bloqueo AV de 2° o 3° grado o síncope relacionado a bradicardia) fueron excluidos del estudio principal PLATO que evaluó la seguridad y eficacia de **BRILIQUE®**. Por lo tanto, debido a la experiencia clínica limitada, **BRILIQUE®** debe utilizarse con precaución en estos pacientes (ver *Características farmacológicas*).

Además, se debe tener precaución al administrar **BRILIQUE®** concomitantemente con medicamentos que inducen bradicardia. Sin embargo, no se observó evidencia de reacciones adversas clínicamente significativas en el estudio PLATO después de la administración concomitante con uno o más medicamentos que inducen bradicardia (por ejemplo, 96% de beta bloqueantes, 33% de bloqueadores de los canales de calcio diltiazem y verapamilo, y 4% de digoxina) (ver *Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción*).

Durante el subestudio de Holter en PLATO, más pacientes tuvieron pausas ventriculares \geq de 3 segundos con ticagrelor que con clopidogrel durante la fase aguda de sus SCA. El aumento en las pausas ventriculares detectadas por Holter con ticagrelor fue mayor en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) que en la población general del estudio durante la fase aguda del SCA, pero no luego de un mes con ticagrelor o en comparación con clopidogrel. No hubo consecuencias clínicas adversas asociadas con estas diferencias (incluyendo síncope o necesidad de implante de marcapasos) en esta población de pacientes (ver *Características farmacológicas*).

Disnea:

Se informó disnea en 13,8% de los pacientes tratados con **BRILIQUE®** y 7,8% de los pacientes tratados con clopidogrel. En 2,2% de los pacientes, los investigadores consideraron la disnea relacionada causalmente con el tratamiento con **BRILIQUE®**. Por lo general, ésta es de leve a moderada en intensidad y a menudo resuelve sin necesidad de interrumpir el tratamiento. Los pacientes con asma/EPOC pueden tener un riesgo absoluto aumentado de disnea con **BRILIQUE®** (ver *Reacciones adversas*). Ticagrelor debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de asma y/o EPOC. El mecanismo no ha sido aclarado. Si un paciente refiere disnea nueva, prolongada o empeorada esto debe ser investigado en profundidad y si el tratamiento con **BRILIQUE®** no es tolerado, debe interrumpirse.

Elevaciones de creatinina:

Los niveles de creatinina pueden aumentar durante el tratamiento con **BRILIQUE®** (ver *Reacciones adversas*). El mecanismo no ha sido aclarado. La función renal debe controlarse después de un mes y, posteriormente, de acuerdo con la práctica médica de rutina, poniendo especial atención a los pacientes \geq de 75 años, pacientes con insuficiencia renal moderada/grave y aquellos que reciben tratamiento concomitante con un bloqueante de los receptores de angiotensina.

Aumento del ácido úrico:

En el estudio PLATO, los pacientes con ticagrelor tuvieron un riesgo mayor de hiperuricemia que los pacientes que recibieron clopidogrel (ver *Reacciones adversas*). Se debe tener precaución al administrar ticagrelor a pacientes con antecedentes de hiperuricemia o artritis gotosa. Como medida de precaución, se desaconseja el uso de ticagrelor en pacientes con nefropatía por ácido úrico.

Otros:

En base a una relación observada en PLATO entre la dosis de mantenimiento de AAS y la eficacia relativa de ticagrelor comparado con clopidogrel, no se recomienda la administración conjunta de BRILIQUE® y altas dosis de AAS de mantenimiento (>300 mg/día) (ver *Características farmacológicas*).

La administración conjunta de BRILIQUE® con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir y atazanavir) está contraindicada (ver *Contraindicaciones*, e *Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción*). La coadministración puede dar lugar a un aumento sustancial de la exposición a BRILIQUE® (ver *Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción*).

Se desaconseja la administración conjunta de ticagrelor con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina y fenobarbital) dado que la coadministración puede llevar a una disminución en la exposición y la eficacia de ticagrelor (ver *Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción*).

La administración conjunta de BRILIQUE® y sustratos del CYP3A4 con índices terapéuticos estrechos (por ejemplo, cisapride y alcaloides del cornezuelo de centeno) no se recomienda, dado que ticagrelor puede aumentar la exposición a estos medicamentos (ver *Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción*). No se recomienda el uso concomitante de BRILIQUE® con dosis de simvastatina o lovastatina superiores a 40 mg/día (ver *Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción*).

Se recomienda el monitoreo clínico estrecho y de laboratorio cuando se administra digoxina concomitantemente con BRILIQUE® (ver *Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción*).

No hay datos disponibles sobre el uso concomitante de BRILIQUE® con inhibidores potentes de la glicoproteína P (P-gp) (por ejemplo, verapamilo, quinidina, ciclosporina) que pueden aumentar la exposición a ticagrelor. Si no se puede evitar la asociación, su uso concomitante debe realizarse con precaución (ver *Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción*).

INTERACCIÓN CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

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

Efectos de otros medicamentos sobre BRILIQUE®:

Medicamentos metabolizados por el CYP3A4:

Inhibidores del CYP3A4:

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

Inductores de CYP3A:

La administración conjunta de rifampicina con ticagrelor disminuyó la C_{máx} y el AUC de ticagrelor en 73% y 86%, respectivamente. La C_{máx} del metabolito activo se mantuvo sin cambios y el AUC se redujo en un 46%, respectivamente. Asimismo, se espera que otros inductores del CYP3A (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina y fenobarbital) disminuyan también la exposición

a **BRILIQUE®**. La administración conjunta de ticagrelor con inductores potentes de CYP3A puede disminuir la exposición y la eficacia de este (ver *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

Otros

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

No hay datos disponibles sobre el uso concomitante de **BRILIQUE®** con Inhibidores potentes de la P-gp (por ejemplo, verapamilo, quinidina, ciclosporina) que pueden aumentar la exposición a ticagrelor. Si están indicados clínicamente, su uso concomitante debe realizarse con precaución (ver *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

Efectos de BRILIQUE® sobre otros medicamentos:

Medicamentos metabolizados por el CYP3A4:

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

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

Medicamentos metabolizados por el CYP2C9:

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

Anticonceptivos orales:

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

Sustratos de la glicoproteína P (P-gp) (incluyendo digoxina, ciclosporina):

Los niveles valle medios de digoxina aumentaron aproximadamente 30% con la administración conjunta con ticagrelor con algunos aumentos máximos individuales de 2 veces. En presencia de digoxina, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de ticagrelor y su metabolito activo no se vieron afectados. Por lo tanto, se recomienda el seguimiento clínico y/o de laboratorio apropiado, cuando se administran medicamentos dependientes de P-gp de índice terapéutico estrecho como digoxina o ciclosporina concomitantemente con **BRILIQUE®** (ver *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

Otros tratamientos concomitantes:

Medicamentos que se sabe que inducen bradicardia:

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

En el estudio PLATO, **BRILIQUE®** fue administrado comúnmente con AAS, inhibidores de la bomba de protones, estatinas, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de receptores de angiotensina de acuerdo a la necesidad clínica para comorbilidades crónicas, y también junto a heparina, heparina de bajo peso molecular e inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa de corta duración por vía intravenosa (ver *Características farmacológicas*). No se observó evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas con estos medicamentos.

La administración conjunta de **BRILIQUE®** con heparina, enoxaparina o desmopresina no tuvo efecto sobre el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), el tiempo de coagulación activado (TCA) o pruebas de factor Xa. Sin embargo, debido a las interacciones farmacodinámicas potenciales, se debe tener precaución con la administración concomitante de **BRILIQUE®** con medicamentos que se conoce que alteran la hemostasia (ver *Advertencia y precauciones especiales de uso*).

Debido a informes de anomalías de sangrado cutáneo con los ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) (por ejemplo, paroxetina, sertralina y citalopram), se recomienda precaución al administrar ISRS con **BRILIQUE®**, ya que esto puede aumentar el riesgo de sangrado.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Mujeres en edad fértil:

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

Embarazo:

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

Lactancia materna:

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

Fertilidad:

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias:

No se han realizado estudios sobre los efectos de **BRILIQUE®** sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **BRILIQUE®** tiene una influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

REACIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad:

La seguridad de **BRILIQUE®** en pacientes con síndromes coronarios agudos (AI, NSTEMI y STEMI) se evaluó en el estudio pivotal de grandes dimensiones, de Fase 3, PLATO (PLAtelet Inhibition and Patient Outcomes, 18.624 pacientes), que comparó pacientes tratados con **BRILIQUE®** (dosis de carga de 180 mg y una dosis de mantenimiento de 90 mg dos veces al día) frente a pacientes tratados con clopidogrel (dosis de carga de 300-600 mg seguida por una dosis

diaria de mantenimiento de 75 mg), ambos administrados en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) y otros tratamientos estándar.

Las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con ticagrelor fueron disnea, contusión y epistaxis y estas reacciones ocurrieron en mayor proporción que en el grupo de tratamiento con clopidogrel.

Resumen tabulado de las reacciones adversas:

Se identificaron las siguientes reacciones adversas tras los estudios con BRILIQUE® (Tabla 2).

Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia y el Sistema de Clase de Órganos. Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo a las siguientes convenciones: Muy Frecuente ($\geq 1/10$), Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco Frecuente (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Rara (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy Rara ($< 1/10.000$), y Desconocida (no puede estimarse a partir de la fecha disponible).

Tabla 2 - Reacciones adversas según su frecuencia y el Sistema de Clase de Órganos

Sistema de Clase de Órganos	Frecuente	Poco frecuente	Raro
Trastornos del metabolismo y la nutrición			Hiperuricemia ^a
Trastornos psiquiátricos			Confusión
Trastornos del sistema nervioso		Hemorragia intracraneal ^b , mareos, dolor de cabeza	Parestesias
Trastornos oculares		Hemorragia del ojo (intraocular, conjuntival, retinal)	
Trastornos del oído y el laberinto			Hemorragia ótica, vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Disnea ^c , epistaxis	Hemoptisis	
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia gastrointestinal ^d	Hematemesis, hemorragia de úlcera gastrointestinal ^e , hemorragia hemorroidal, gastritis, hemorragia oral (incluyendo sangrado gingival), vómitos, diarrea, dolor abdominal, náuseas, dispepsia	Hemorragia retroperitoneal, constipación
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Sangrado subcutáneo o dérmico ^f , hematomas ^g .	Erupción cutánea, prurito	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			Hemartrosis ^h
Trastornos renales y urinarios		Hemorragia del tracto urinario ^h	
Trastornos del sistema reproductivo y las mamas		Sangrado vaginal (incluyendo metrorragia)	

Sistema de Clase de Órganos	Frecuente	Poco frecuente	Raro
Laboratorio			Aumento de la creatinina sanguínea
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Hemorragia en el sitio de procedimiento ¹	Hemorragia post procedimiento, hemorragia	Hemorragia por lesión, hemorragia traumática
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad incluyendo angioedema	

En la tabla se han agrupado términos numerosos relacionados con reacciones adversas e incluyen términos médicos como se describe a continuación:

^a Hiperuricemia, Aumento del ácido úrico en sangre.

^b Hemorragia cerebral, hemorragia intracraneal, accidente cerebrovascular hemorrágico.

^c Disnea, disnea de esfuerzo, disnea en reposo, disnea nocturna.

^d Hemorragia gastrointestinal, hemorragia rectal, hemorragia intestinal, melena, sangre oculta en materia fecal.

^e Hemorragia de úlcera gastrointestinal, hemorragia de úlcera gástrica, hemorragia de úlcera duodenal, hemorragia ulcerosa péptica.

^f Hematomas subcutáneos, hemorragias de la piel, hemorragias subcutáneas, petequias.

^g Contusión, hematoma, equimosis, tendencia aumentada a tener hematomas, hematoma traumático.

^h Hematuria, sangre en la orina, hemorragia del tracto urinario.

ⁱ Hemorragia del sitio de punción del vaso, hematoma del sitio de punción del vaso, hemorragia del sitio de inyección, hemorragia del sitio de punción, hemorragia del sitio del catéter.

^{*} No hubo notificaciones de reacciones adversas de hemartrosis o reacciones adversas al fármaco informadas en la rama del estudio de PLATO con ticagrelor (n = 9235); la frecuencia se calculó utilizando el límite superior del intervalo de confianza del 95% para la estimación puntual (basado en 3/X, donde X representa el tamaño total de la muestra por ejemplo, 9235). Esta se calcula como 3/9235 lo que equivale a una categoría de la frecuencia de "rara".

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Hemorragia:

El resultado general de tasas de hemorragia en el estudio PLATO se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3 –Estimación de Kaplan-Meier de tasas de hemorragia.

	BRILIQUE [®] (%/año) N=9235	Clopidogrel (%/año) N=9186	P
Hemorragias mayores totales de PLATO	11,6	11,2	0,4336
Hemorragias mayores mortales/potencialmente mortales de PLATO	5,8	5,8	0,6988
Hemorragias mayores no relacionadas a CABG de PLATO	4,5	3,8	0,0264
Hemorragias mayores no relacionadas a procedimientos de PLATO	3,1	2,3	0,0058
Hemorragias totales de PLATO mayores + menores	16,1	14,6	0,0084
Hemorragias de PLATO mayores + menores no relacionadas a procedimientos	5,9	4,3	<0,0001

Hemorragia mayor definida por TIMI	7,9	7,7	0,5669
Hemorragia mayor + menor definida por TIMI	11,4	10,9	0,3272

Definiciones de categorías de hemorragia:

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

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

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

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

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

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

La edad, el sexo, el peso, la raza, la región geográfica, las condiciones concurrentes, la terapia concomitante, y la historia médica, incluyendo antecedentes de un accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, no predijeron hemorragia mayor de PLATO ya sea en general o no asociada a procedimientos. Por lo tanto ningún subgrupo particular se identificó en riesgo para cualquier tipo de sangrado.

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

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

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

Disnea:

Disnea, una sensación de ahogo, es informada por los pacientes tratados con BRILIQUE[®]. Las reacciones adversas de disnea (RADs) (disnea, disnea en reposo, disnea de esfuerzo, disnea paroxística nocturna y disnea nocturna), cuando se combinaron, fueron informadas en 13,8% de los pacientes tratados con ticagrelor y 7,8% de los pacientes tratados con clopidogrel. En 2,2% de los pacientes que tomaron ticagrelor y en 0,6% de los que tomaron clopidogrel, los investigadores consideraron la disnea causalmente relacionada con el tratamiento en el estudio PLATO, y pocas fueron serias (0,14% con ticagrelor; 0,02% con clopidogrel). La mayoría de los síntomas de disnea informados fueron de leves a moderados en intensidad, y la mayoría fueron reportados como un episodio único poco después de iniciar el tratamiento.

En comparación con clopidogrel, los pacientes con asma/EPOC tratados con ticagrelor pueden tener un riesgo aumentado de experimentar disnea no seria (3,29% con ticagrelor frente al 0,53%

con clopidogrel) y disnea seria (0,38% con ticagrelor frente a 0% con clopidogrel). En términos absolutos, este riesgo fue mayor que en la población general de PLATO. Ticagrelor debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de asma y/o EPOC (ver Advertencias y precauciones especiales de uso).

Alrededor del 30% de los episodios resolvieron dentro de los 7 días. PLATO incluyó pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma al inicio; estos pacientes, y los ancianos, fueron más propensos a informar disnea. Para BRILIQUE®, 0,9% de los pacientes interrumpió el fármaco en estudio debido a la disnea en comparación con el 0,1% que tomó clopidogrel. La mayor incidencia de disnea con BRILIQUE® no está asociada con la aparición o empeoramiento de la enfermedad cardíaca o pulmonar (ver Advertencias y precauciones especiales de uso). BRILIQUE® no afecta a las pruebas de función pulmonar.

Laboratorio:

Elevaciones de creatinina: En PLATO, la concentración de creatinina sérica aumentó significativamente (>30%) en 25,5% de los pacientes que recibieron ticagrelor en comparación con 21,3% de los pacientes que recibieron clopidogrel, y aumentó >50% en 8,3% y 6,7% con ticagrelor y clopidogrel, respectivamente. Las elevaciones de creatinina >50% fueron más pronunciadas en pacientes mayores de 75 años (13,6% con ticagrelor frente a 8,8% con clopidogrel), en pacientes con insuficiencia renal grave al inicio del estudio (17,8% con ticagrelor frente a 12,5% con clopidogrel) y en pacientes que recibían tratamiento concomitante con bloqueantes de los receptores de angiotensina (11,2% con ticagrelor frente a 7,1% con clopidogrel). Dentro de estos subgrupos los eventos adversos serios relacionados a función renal y las reacciones adversas que condujeron a la interrupción del fármaco del estudio fueron similares entre los dos grupos de tratamiento. La totalidad de los eventos adversos renales informados fueron 4,9% para ticagrelor frente a 3,8% para clopidogrel; sin embargo, un porcentaje similar de pacientes informaron eventos considerados por los investigadores como relacionados en forma causal con el tratamiento; 54 (0,6%) para ticagrelor y 43 (0,5%) para clopidogrel.

Elevaciones de ácido úrico: En PLATO, la concentración sérica de ácido úrico aumentó más allá del límite superior de la normalidad en 22% de los pacientes que recibieron ticagrelor en comparación con 13% de los pacientes que recibieron clopidogrel. La concentración media de ácido úrico sérico aumentó aproximadamente 15% con ticagrelor en comparación con aproximadamente 7,5% con clopidogrel y después del tratamiento se detuvo, se redujo a aproximadamente 7% con ticagrelor pero no se observó descenso para clopidogrel. Los eventos adversos de hiperuricemia informados fueron 0,5% para ticagrelor frente a 0,2% para clopidogrel. De estos eventos adversos, 0,05% para ticagrelor frente a 0,02% para clopidogrel fueron considerados como relacionados en forma causal por los investigadores. Para la artritis gotosa, los eventos adversos informados fueron 0,2% para ticagrelor frente a 0,1% para clopidogrel; ninguno de estos eventos adversos fue evaluado como causalmente relacionado por los investigadores.

SOBREDOSIS:

Ticagrelor es bien tolerado en dosis únicas de hasta 900 mg. La toxicidad gastrointestinal fue limitante de la dosis en un estudio de dosis única ascendente. Otras reacciones adversas clínicamente significativas que pueden ocurrir con la sobredosis incluyen disnea y pausas ventriculares (ver *Reacciones adversas*).

En caso de sobredosis, tener en cuenta estas reacciones adversas potenciales y considerar el monitoreo por ECG.

Actualmente no existe antídoto conocido para revertir los efectos de BRILIQUE® y no se espera que BRILIQUE® sea dializable (ver *Advertencias y precauciones especiales de uso*). El tratamiento de la sobredosis debe seguir las prácticas médicas estándar. El efecto esperado de una dosificación excesiva con BRILIQUE® es la duración prolongada del riesgo de sangrado asociado con la inhibición plaquetaria. Si se produce sangrado deben adoptarse medidas de apoyo.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.



7570



Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

MODO DE CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura inferior a 30°C, en su envase original.

PRESENTACIONES:

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

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Número de Certificado: 56.538

País de procedencia: Suecia

Elaboración, acondicionamiento primario y secundario en: AstraZeneca AB, Gärtnavägen, SE-151 85 Södertälje, Suecia.

Importado y distribuido por:

AstraZeneca S.A. - Argerich 536, B176EQL, Haedo, Buenos Aires.- Tel.: 0800-333-1247
Directora Técnica: Nélida de Benedetti – Farmacéutica.

BRILIQUE® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca

Fecha última revisión:
Disposición ANMAT N°


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

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**BRILIQUE®
TICAGRELOR 90 mg
Comprimidos Recubiertos**

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 y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que sufre alguno de los efectos adversos, informe a su médico. Esto incluye a cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Brilique y para qué se utiliza
2. Que necesita saber antes de tomar Brilique
3. Cómo tomar Brilique
4. Posibles efectos adversos
- 5 Como conservar Brilique
6. Información adicional

1. QUÉ ES BRILIQUE Y PARA QUÉ SE UTILIZA**Qué es Brilique**

Brilique contiene el principio activo denominado ticagrelor. Pertenece a un grupo de medicamentos denominados antiagregantes plaquetarios.

Cómo actúa Brilique

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

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

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

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

Para qué se utiliza Brilique

Brilique debe ser utilizado en adultos solamente. A Ud. se le ha recetado Brilique porque ha tenido:

- un infarto de miocardio, o

- una angina inestable (angina de pecho o dolor torácico no controlado adecuadamente).

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

2. QUE NECESITA SABER ANTES DE TOMAR BRILIQUE

No tome Brilique si:

- Es alérgico (hipersensible) al ticagrelor o a cualquiera de los demás componentes de Brilique (enumerados en la sección 6).
- Tiene una hemorragia actualmente o ha tenido una hemorragia interna recientemente, como hemorragia de estómago o del intestino por una úlcera.
- Tiene enfermedad hepática de moderada a 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).
- Ha tenido un infarto cerebral provocado por una hemorragia cerebral.

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

Tenga especial cuidado con Brilique

Consulte a su médico antes de tomar Brilique si:

- Tiene un mayor riesgo de hemorragia debido a:
 - una lesión grave reciente
 - una intervención quirúrgica reciente (incluidas las dentales)
 - tiene un trastorno que afecta a la coagulación de la sangre
 - una hemorragia reciente de estómago o del intestino (como úlcera de estómago o 'pólipos' de colon)
- Debe someterse a una intervención quirúrgica (incluidas las dentales) en cualquier momento mientras esté tomando Brilique. Esto se debe a que aumenta el riesgo de hemorragia. Posiblemente su médico quiera suspender el tratamiento con Brilique 7 días antes de la cirugía.
- Su ritmo cardíaco es anormalmente lento (usualmente menos de 60 latidos por minuto) y no tiene ya implantado un dispositivo que regule su corazón (marcapasos).
- Tiene asma u otro problema pulmonar o dificultades para respirar.
- Se ha realizado un análisis de sangre que mostró más cantidad de lo normal de ácido úrico

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

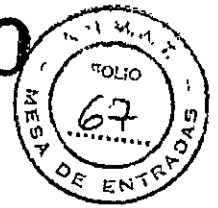
Niños

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

Otros medicamentos y Brilique

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos.

Esto incluye los medicamentos adquiridos sin receta, los suplementos dietéticos y los productos de herbolario. Esto es debido a que Brilique puede afectar al mecanismo de acción de algunos medicamentos y algunos medicamentos pueden afectar a Brilique.



Informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- más de 40 mg diarios de simvastatina o de lovastatina (medicamentos utilizados para tratar los niveles altos de colesterol)
- rifampicina (un antibiótico), fenitoína, carbamazepina y fenobarbital (usados para controlar los ataques epilépticos), dexametasona (usado para tratar cuadros inflamatorios y autoinmunes), 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 o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos que aumentan el riesgo de hemorragia:

- 'anticoagulantes orales', a menudo denominados "diluyentes de la sangre", entre ellos la warfarina.
- medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (abreviados como AINE) frecuentemente tomados como analgésicos, tales como ibuprofeno y naproxeno.
- inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (abreviados como ISRS) tomados como antidepresivos tales como paroxetina, sertralina y citalopram.
- otros medicamentos tales como ketoconazol (usado para tratar infecciones fúngicas), claritromicina (usado para tratar infecciones bacterianas), nefazodona (un antidepresivo), ritonavir y atazanavir (usado 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 Brilique, podría presentar mayor riesgo de sangrado si su médico le administra fibrinolíticos, a menudo denominados "disolventes de coágulos", tales como estreptoquinasa o alteplasa.

Toma de Brilique con los alimentos y bebidas

Puede tomar Brilique con o sin alimentos.

Embarazo y lactancia

No se recomienda el uso de Brilique 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 Brilique si está dando el pecho. Su médico le explicará los beneficios y los riesgos de tomar Brilique durante ese período.

Consulte a su médico antes de tomar cualquier medicamento si está embarazada o dando el pecho.

Conducción y uso de máquinas

No es probable que Brilique afecte a su capacidad para conducir y usar máquinas.


3. CÓMO TOMAR BRILIQUE

Siga exactamente las instrucciones de administración de Brilique indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Cuánto debe tomar

- La dosis inicial es de dos comprimidos a la vez (dosis de carga de 180 mg). Esta dosis se le administrará normalmente en el hospital.

GEL ID: [CV.000-780-552]


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

Página 3 de 7



- Tras esta dosis inicial, la dosis normal es de un comprimido de 90 mg dos veces al día durante 12 meses, a menos que su médico le indique lo contrario. Tome Brilique a la misma hora todos los días (por ejemplo, un comprimido por la mañana y uno por la noche).

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

Cómo tomar Brilique

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

Si toma más Brilique del que debiera

Si toma más Brilique 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 concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Si olvidó tomar Brilique

- 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 Brilique

No debe interrumpir Brilique sin consultar a su médico. Tome Brilique de forma regular y todo el tiempo que le indique su médico. Si deja de tomar Brilique, 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 producto, pregunte a su médico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

La frecuencia de los posibles efectos adversos enumerados a continuación se define empleando el siguiente criterio: frecuentes (afecta de 1 a 10 personas de cada 100); poco frecuentes (afecta de 1 a 10 personas de cada 1.000); raras (afecta de 1 a 10 personas de cada 10.000).

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

- **Signos de un infarto cerebral como:**

- entumecimiento o debilidad repentina de los brazos, las piernas o el rostro, sobre todo si afecta sólo a un lado del cuerpo
- 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

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

- **Hemorragias** – algunas hemorragias son frecuentes. Sin embargo, las hemorragias graves son poco frecuentes, pero pueden ser potencialmente mortales. Pueden aumentar las hemorragias de muchos tipos distintos, por ejemplo:
 - hemorragia nasal (frecuente)
 - sangre en la orina (poco frecuente)
 - heces negras o sangre en las heces (frecuente)
 - sangre en el ojo (poco frecuente)
 - tos o flemas con sangre (poco frecuente)
 - sangrado vaginal más intenso, o que ocurre en momentos distintos, que su sangrado menstrual (periodo) habitual (poco frecuente)
 - sangrado más intenso de lo normal tras cirugía o cortes y heridas (frecuente)
 - sangrado de las paredes del estómago (úlceras) (poco frecuente)
 - sangrado de encías (poco frecuente)
 - sangre en el oído (rara)
 - hemorragia interna (rara)
 - sangrado en las articulaciones provocando hinchazón dolorosa (rara)

Consulte a su médico si observa algo de lo siguiente:

- **Sensación de dificultad para respirar** - esto es frecuente. Puede deberse a la enfermedad del corazón o a otra causa, o puede ser un efecto secundario de Brilique. Si cree que su dificultad para respirar ha empeorado o dura mucho tiempo, informe a su médico. Éste decidirá si necesita un tratamiento o investigaciones complementarias.

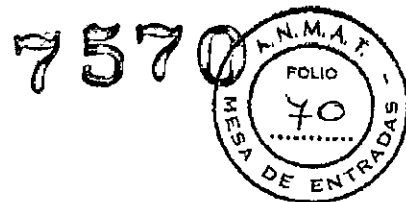
Otros posibles efectos secundarios

Frecuentes (afectan de 1 a 10 personas de cada 100)

- Hematomas

Poco frecuentes (afectan de 1 a 10 personas de cada 1.000)

- Reacción alérgica – urticaria, picazón o hinchazón de la cara o labios/lengua hinchados pueden ser signos de una reacción alérgica (vea sección 2: Que necesita saber antes de tomar Brilique)
- Dolor de cabeza
- Sensación de mareo o como si todo girase
- Dolor abdominal
- Diarrea o indigestión
- Náuseas o vómitos
- Urticaria
- Picor



- Estómago inflamado (gastritis)

Raras (afectan de 1 a 10 personas de cada 10.000)

- Estreñimiento
- Sensación de hormigueo
- Confusión

Si considera que sufre alguno de los efectos adversos, informe a su médico. Esto incluye a cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto.

5. COMO CONSERVAR BRILIQUE

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conservar por debajo de 30°C, en su envase original.

No utilice Brilique después de la fecha de caducidad que aparece en el blister y el envase.

La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Brilique

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Venta bajo receta

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Número de Certificado: 56.538

País de procedencia: Suecia

Elaboración, acondicionamiento primario y secundario en: AstraZeneca AB, Gärtunavägen, SE-151 85 Södertälje, Suecia.

GEL ID: [CV.000-780-552]


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

Página 6 de 7



7570



Importado y distribuido por:

AstraZeneca S.A. - Argerich 536, B176EQL, Haedo, Buenos Aires.- Tel.: 0800-333-1247

Directora Técnica: Néida de Benedetti – Farmacéutica.

GEL ID: [CV.000-780-552]

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

Página 7 de 7



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-010793-13-1

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 7570, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3. por ASTRAZENECA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: BRILIQUE.

Nombre/s genérico/s: TICAGRELOR.

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: ASTRAZENECA AB.

Domicilio del establecimiento elaborador: GÄRTUNAVÄGEN S-151 85, SÖDERTÄLJE, SUECIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: ARGERICH 536, HAEDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: BRILIQUE.



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

Clasificación ATC: B01AC24.

Indicación/es autorizada/s: COADMINISTRADO CON ACIDO ACETILSALICILICO (AAS), ESTA INDICADO PARA LA PREVENCION DE EVENTOS ATEROTROMBOTICOS EN PACIENTES ADULTOS CON SINDROMES CORONARIOS AGUDOS (SCA) (ANGINA INESTABLE, INFARTO DE MIOCARDIO SIN ELEVACION DEL SEGMENTO ST [NSTEMI] O INFARTO DE MIOCARDIO CON ELEVACION DEL SEGMENTO ST [NSTEMI]), INCLUYENDO PACIENTES TRATADOS MEDICAMENTE, Y AQUELLOS QUE SE MANEJAN CON INTERVENCION CORONARIA PERCUTANEA (PCI) O CIRUGIA DE BYPASS DE LAS ARTERIAS CORONARIAS (CABG).

Concentración/es: 90 mg de TICAGRELOR.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: TICAGRELOR 90 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.0 mg, TALCO 1.0 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1.7 mg, POLIETILENGLICOL 400 0.6 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 9.0 mg, FOSFATO DE CALCIO DIBASICO 63 mg, OXIDO FERRICO AMARILLO 0.1 mg, GLICOLATO SODICO DE ALMIDON 9.0 mg, MANITOL 126 mg, HIPROMELLOSA 2910 5.6 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC-PVDC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 14, 30, 56, 60, 100, 168 y 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS TRES ULTIMOS PARA USO



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

HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 14, 30, 56, 60, 100, 168 y 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS TRES ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración: SUIZA.

País de procedencia: SUIZA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto N° 150/92: REINO UNIDO.

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: ASTRAZENECA AB.

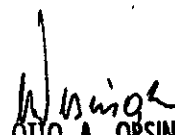
Domicilio del establecimiento elaborador: GÄRTUNAVÄGEN S-151 85, SÖDERTÄLJE, SUECIA.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: ARGERICH 536, HAEDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a ASTRAZENECA S.A. el Certificado N° **57319**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de _____ de **10 DIC 2013**, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

7570


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.