**DISPOSICIÓN Nº 1877**

BUENOS AIRES,

25 MAR 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-018291-13-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

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

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

Que 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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

**DISPOSICIÓN Nº 1877**

Que a fojas 172 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada BRILINTA / TICAGRELOR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TICAGRELOR 90 mg, aprobada por Certificado Nº 56.538 y Disposición Nº 8695/11, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 34 a 81, para los prospectos y de fojas 82 a 102, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 8695/11 los prospectos autorizados por las fojas 34 a 49 y la información para el paciente autorizada por las fojas 82 a 88, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

DISPOSICIÓN Nº 1877

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 56.538 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000 -018291-13-6

DISPOSICIÓN Nº 1877

js

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº..1..8..7..7..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 56.538 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: BRILINTA / TICAGRELOR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TICAGRELOR 90 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 8695/11.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004084-11-0.-

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACION AUTORIZADA |
|---|---|---|
| Prospectos e información para el paciente. | Anexo de Disposición N° 2702/13.- | Prospectos de fs. 34 a 81, corresponde desglosar de fs. 34 a 49. Información para el paciente de fs. 82 a 102, corresponde desglosar de fs. 82 a 88.- |

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ASTRAZENECA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 56.538 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de...25 MAR 2014

Expediente Nº 1-0047-0000-018291-13-6

DISPOSICIÓN Nº 1877

js

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

AstraZeneca

0877

A.N.M.A.T. FOLIO 82 FECHA DE ENTRADAS

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**BRILINTA®**
**TICAGRELOR 90 mg**
Comprimidos Recubiertos

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**
- Conserve este prospecto, ya que puede necesitar 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 otro efecto adverso no mencionado en este prospecto (ver sección 4).

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

## 1. QUÉ ES BRILINTA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

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

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

Sin embargo, las plaquetas también pueden formar coágulos dentro de vasos sanguíneos dañados en el corazón y el cerebro. Eso puede ser muy peligroso porque:
- el coágulo puede interrumpir totalmente el riego sanguíneo – esto puede provocar un ataque al corazón (infarto de miocardio) o un infarto cerebral, o
- el coágulo puede bloquear parcialmente los vasos sanguíneos que van al corazón - esto disminuye el flujo de sangre al corazón y puede producir un dolor torácico intermitente (denominado 'angina inestable').

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

**Para qué se utiliza BRILINTA**
BRILINTA debe ser utilizado en adultos solamente. A Ud. se le ha recetado BRILINTA porque ha tenido:
- un infarto de miocardio, o



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

A.N.M.A.T. FOLIO 83 MESA DE ENTRADAS

1877

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

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

## 2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE TOMAR BRILINTA

**No tome BRILINTA si:**

- Es alérgico (hipersensible) al ticagrelor o a cualquiera de los demás componentes de BRILINTA (enumerados 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 HIV y el SIDA).
- Ha tenido un infarto cerebral provocado por una hemorragia cerebral.

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

**Tenga especial cuidado con BRILINTA**

Consulte a su médico antes de tomar BRILINTA si:

- Tiene un mayor riesgo de hemorragia debido a:
  - — una lesión grave reciente
  - — una intervención quirúrgica reciente (incluidas las dentales)
  - — tiene un trastorno que afecta a la coagulación de la sangre
  - — una hemorragia reciente de estómago o del intestino (como úlcera de estómago o 'pólipos' de colon)
- Debe someterse a una intervención quirúrgica (incluidas las dentales) en cualquier momento mientras esté tomando BRILINTA. Esto se debe a que aumenta el riesgo de hemorragia. Posiblemente su médico quiera suspender el tratamiento con BRILINTA 7 días antes de la cirugía.
- Su ritmo cardíaco es anormalmente lento (usualmente menos de 60 latidos por minuto) y no tiene 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 BRILINTA.

Niños

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

**Otros medicamentos y BRILINTA**

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



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

A.N.M.A.T. FOLIO 84 MESA DE ENTRADAS

1877

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

- más de 40 mg diarios de simvastatina o de lovastatina (medicamentos utilizados para tratar los niveles altos de colesterol)
- rifampicina (un antibiótico), fenitoína, carbamazepina y fenobarbital (usados para controlar los ataques epilépticos), 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 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 esteroides (abreviados como AINES) frecuentemente tomados como analgésicos, tales como ibuprofeno y naproxeno.
- inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (abreviados como ISRS) tomados como antidepresivos tales como paroxetina, sertralina y citalopram.
- otros medicamentos tales como ketoconazol (usado para tratar infecciones fúngicas), claritromicina (usado para tratar infecciones bacterianas), nefazodona (un antidepresivo), ritonavir y atazanavir (usado para tratar la infección por HIV y SIDA), cisaprida (usado para tratar la acidez del estómago), alcaloides derivados del cornezuelo del centeno (usados para tratar migrañas y cefaleas).

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

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

**Embarazo y lactancia**
No se recomienda el uso de BRILINTA si está embarazada o puede quedarse embarazada. Las mujeres deberán utilizar métodos anticonceptivos apropiados para evitar el embarazo mientras tomen este medicamento.
Consulte a su médico antes de tomar BRILINTA si está dando el pecho. Su médico le explicará los beneficios y los riesgos de tomar BRILINTA durante ese período.
Consulte a su médico antes de tomar cualquier medicamento si está embarazada o dando el pecho.

**Conducción y uso de máquinas**
No es probable que BRILINTA afecte a su capacidad para conducir y usar máquinas.

**3. CÓMO TOMAR BRILINTA**
Siga exactamente las instrucciones de administración de BRILINTA indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas.

**Cuánto debe tomar**

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 85 MESA DE ENTRADAS

1877

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

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

**Cómo tomar BRILINTA**

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

**Si toma más BRILINTA de lo que debiera**

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

*En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación concurra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:*
*Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247*
*Hospital Nacional "Profesor Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.*
*En Uruguay: Ante la eventualidad de una sobredosificación comuníquese de inmediato con el CIAT. Hospital de Clínicas - Av. Italia s/n Tel:2 4874000. Emergencia: 1722.*

**Si olvidó tomar BRILINTA**

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

**Si interrumpe el tratamiento con BRILINTA**

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

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

**4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

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

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

- **Signos de un infarto cerebral como:**
  - — entumecimiento o debilidad repentina de los brazos, las piernas o el rostro, sobre todo si afecta sólo a un lado del cuerpo (poco frecuente).



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

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 86

18777

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

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

- **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 (úlcera) (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 BRILINTA. 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 hichados pueden ser signos de una reacción alérgica (vea sección 2: Qué necesita saber antes de tomar BRILINTA)
- Dolor de cabeza
- Sensación de mareo o como si todo girase
- Dolor abdominal
- Diarrea o indigestión
- Náuseas o vómitos
- Urticaria
- Picor

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

A.N.M.A.T. FOLIO 87 MESA DE ENTRADAS

AstraZeneca

1877

- Estómago inflamado (gastritis)

**Raras (afectan de 1 a 10 personas de cada 10.000)**
- Estreñimiento
- Sensación de hormigueo
- Confusión

**Comunicación de efectos adversos:**
Si experimenta cualquier tipo de efectos adversos, 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.

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

**5. COMO CONSERVAR BRILINTA**
Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.
Conservar por debajo de 30°C, en su envase original.
No utilice BRILINTA 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.

**6. INFORMACIÓN ADICIONAL**
**Composición de BRILINTA**

El principio activo es ticagrelor. Cada comprimido recubierto contiene 90 mg de ticagrelor.

Los demás componentes son: Manitol; Fosfato dibásico de calcio; Estearato de magnesio; Glicolato sódico de almidón; Hidroxipropilcelulosa; Talco; Dióxido de titanio; Óxido férrico amarillo; Polietilenglicol 400; Hipromellosa 2910.

**Presentaciones de BRILINTA:**
**Se encuentra disponible en** envases conteniendo 14, 30, 56, 60, 100, 168, y 180 comprimidos recubiertos, siendo los 3 últimos de Uso Exclusivo Hospitalario.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

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

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.** - Argerich 536, B176EQL, Haedo, Buenos Aires.- Tel.: 0800-333-1247. Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 56.538. Venta bajo receta. Directora Técnica: Nélida de Benedetti – Farmacéutica.

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

Importado, representado y distribuido en Uruguay por: **AstraZeneca S.A.**, Yaguarón 1407/ 1205 Tel: 29018900 N° Reg MSP: 43.149- Venta bajo receta profesional. D.T.: Q.F. Cecilia Rico

**BRILINTA® 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.

AstraZeneca

A.N.M.A.T. FOLIO 34 MESA DE ENTRADAS

1871

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**BRILINTA®**
**TICAGRELOR 90 mg**
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; Hipromellosa 2910., c.s.

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

**INDICACIONES:**
**BRILINTA®**, 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:*
**BRILINTA®** 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 $P2Y_{12}$ 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 $P2Y_{12}$ del ADP en las plaquetas. El ticagrelor no se une al mismo lugar de unión del ADP, pero interacciona con el receptor $P2Y_{12}$ de ADP en las plaquetas para impedir la transmisión de señales.
*Efectos farmacodinámicos:*
Inicio de acción:
En pacientes con enfermedad coronaria estable tratados con AAS, ticagrelor muestra un rápido inicio de efecto farmacológico, como se demuestra mediante una inhibición media de la agregación de plaquetas (IPA) para ticagrelor de alrededor de 41% a las 0,5 horas después de una dosis de carga de 180 mg, con el efecto máximo de la IPA de 89% en 2-4 horas después de la dosis, y mantenido entre 2-8 horas. El 90% de los pacientes tenían IPA >70% a las 2 horas después de la dosis.
Finalización de la acción:
Si se prevé un procedimiento de cirugía de bypass coronario, el riesgo de sangrado para ticagrelor es mayor en comparación con clopidogrel cuando se interrumpió en el plazo de menos de 96 horas antes del procedimiento.
Datos sobre cambios de tratamiento:
El cambio de clopidogrel a ticagrelor da como resultado un aumento absoluto del IPA de 26,4%, mientras que el cambio de ticagrelor a clopidogrel da como resultado una disminución absoluta del IPA de 24,5%. Los pacientes pueden ser cambiados de clopidogrel a ticagrelor sin ninguna interrupción del efecto antiplaquetario (ver *Posología y modo de administración*).

*Eficacia clínica y seguridad:*
El estudio PLATO incluyó 18.624 pacientes que se presentaron dentro de las 24 horas del inicio de los síntomas de un síndrome coronario agudo, incluyendo angina inestable (AI), infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (NSTEMI) o infarto de miocardio con elevación del ST



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

A.N.M.A.T. FOLIO 35 MESA DE ENTRADAS

1877

(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 primario de muerte cardiovascular (CV), infarto de miocardio (IM), o accidente cerebrovascular (ACV), debido principalmente a una menor incidencia de muerte cardiovascular e infarto de miocardio. Los pacientes recibieron una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel (preferentemente 600 mg en caso de PCI) o 180 mg de ticagrelor.
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 durante un año evitará un evento aterotrombótico (muerte cardiovascular, IM o ACV); el tratamiento de 91 pacientes prevendrá una muerte cardiovascular (ver *Figura 1* y *Tabla 1*).
El efecto del tratamiento con ticagrelor comparado con clopidogrel parece consistente a través de varios subgrupos, incluyendo a pacientes analizados en función de su peso, sexo, antecedentes médicos (de diabetes mellitus, 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 **BRILINTA®** deben ser de 75-150 mg/día (ver *Posología y modo de administración* y *Advertencias y precauciones especiales de uso*).
La Figura 1 muestra la estimación del riesgo a la primera ocurrencia de cualquier evento en el criterio de valoración combinado de eficacia.

**Figura 1 – Tiempo a la primera ocurrencia de muerte CV, IM y ACV (PLATO)**
**BRILINTA®** redujo la ocurrencia del criterio de valoración combinado primario en comparación con clopidogrel tanto en la población con AI/NSTEMI como con STEMI (Tabla 1).



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

AstraZeneca

A.N.M.A.T. FOLIO 36 MESA DE ENTRADAS

1877

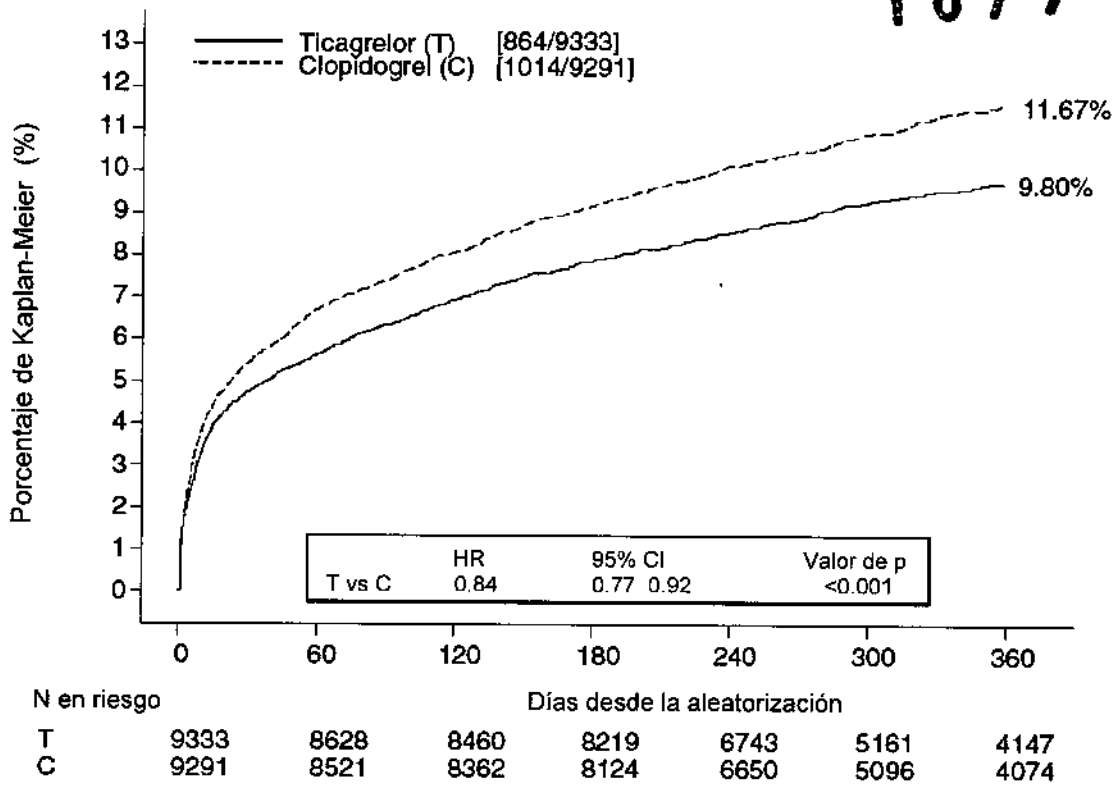


**Tabla 1 – Eventos en PLATO**

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



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

A.N.M.A.T. FOLIO 37 MESA DE ENTRADAS

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Mortalidad por todas las causas | 4,3 | 5,4 | 1,4 | 22 (11, 31) | 0,0003[d] |
| Trombosis confirmada del *stent* | 1,2 | 1,7 | 0,6 | 32 (8, 49) | 0,0123[d] |

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

*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 que con clopidogrel en la fase aguda (6% versus 3,5% respectivamente, p =0,01), pero esta diferencia dejó de ser significativa después de un mes (2,2% versus 1,6% para ticagrelor y clopidogrel respectivamente, p = no significativa) (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). Esta diferencia 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 las pausas ventriculares (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 permitió estudiar la relación entre distintos 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 PLATO no difirió entre ticagrelor y clopidogrel, independientemente del genotipo CYP2C19 o ABCB1. La hemorragia mayor no relacionada a cirugía cardíaca en PLATO se incrementó con ticagrelor en comparación con clopidogrel en pacientes con pérdida de uno o más alelos funcionales CYP2C19, pero fue similar a clopidogrel en pacientes sin pérdida del alelo funcional.

*Compuesto combinado de eficacia y seguridad:*
Un punto final clínico combinado de eficacia y seguridad (muerte CV, IM, ACV o hemorragia "mayor total" definida por el estudio PLATO) indica que el beneficio en la eficacia de **BRILINTA®** 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 **BRILINTA®** en todos los subgrupos de la población pediátrica en la indicación concedida (ver *Posología y modo de administración* y *Propiedades farmacocinéticas*).

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

*Absorción:*
La absorción de ticagrelor es rápida con una mediana de $t_{máx}$ de aproximadamente 1,5 horas. La formación del metabolito principal circulante AR-C124910XX (también activo) de ticagrelor es



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

A.N.M.A.T. FOLIO 38 MESA DE ENTRADAS

rápida con una mediana de $t_{máx}$ de aproximadamente 2,5 horas. Tras la administración oral de ticagrelor 90 mg en condiciones de ayuno, la $C_{máx}$ es de 529 ng/ml y el AUC (área bajo la curva) es 3451 ng*h/ml. Las relaciones de la droga original y su metabolito son 0,28 para $C_{máx}$ y 0,42 para el AUC.

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

*Distribución:*

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

*Biotransformación:*

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

El principal metabolito de ticagrelor es AR-C124910XX, que también es activo según lo evaluado por su unión *in vitro* al receptor plaquetario $P2Y_{12}$ de ADP. La exposición sistémica al metabolito activo es de aproximadamente 30-40% de la obtenida para ticagrelor.

*Eliminación:*

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

*Poblaciones especiales:*

Ancianos:

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

Pediátrica:

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

Sexo:

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

Insuficiencia renal:

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

Insuficiencia hepática:

La $C_{máx}$ y el AUC para ticagrelor fueron 12% y 23% más altas en los pacientes con insuficiencia hepática leve en comparación con sujetos sanos, respectivamente (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



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

A.N.M.A.T. FOLIO 38 MESA DE ENTRADAS

estudios de farmacología clínica, la exposición ($C_{máx}$ y AUC) a ticagrelor en sujetos japoneses fue de aproximadamente 40% (20% después del ajuste por peso corporal) mayor en comparación a la de los caucásicos.

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

Los pacientes que toman **BRILINTA®** también deben tomar AAS diariamente, a menos que esté específicamente contraindicado. Después de una dosis inicial de AAS, **BRILINTA®** 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 **BRILINTA®** 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 **BRILINTA®**, 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 **BRILINTA®** 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 **BRILINTA®** si es necesario (ver Acción Farmacológica). El cambio de prasugrel a **BRILINTA®** 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 **BRILINTA®** no se recomienda en estos pacientes.

Insuficiencia hepática:



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

No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve. **BRILINTA®** 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 **BRILINTA®** en niños menores de 18 años en la indicación aprobada para adultos. No hay datos disponibles (ver Características farmacológicas y Propiedades farmacocinéticas).

**Modo de administración:**

Para uso oral. **BRILINTA®** 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 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 **BRILINTA®** y AAS mostraron un riesgo aumentado de sangrado mayor no relacionado a cirugía de by-pass coronario (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 **BRILINTA®** en pacientes de riesgo mayor conocido para sangrado debe sopesarse contra el beneficio en términos de prevención de eventos aterotrombóticos. Si está clínicamente indicado, **BRILINTA®** debe utilizarse con precaución en los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes con una propensión a sangrar (por ejemplo, debido a un traumatismo reciente, cirugía reciente, trastornos de la coagulación, sangrado gastrointestinal activo o reciente). El uso de **BRILINTA®** está contraindicado en pacientes con sangrado patológico activo, en aquellos con antecedentes de hemorragia intracraneal, y en pacientes con insuficiencia hepática 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 **BRILINTA®**.

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



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

A.N.M.A.T. FOLIO 41 MESA DE ENTRADAS



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

**Cirugía:**

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

**Pacientes en riesgo de eventos bradicárdicos:**

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

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

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

**Disnea:**

Se informó disnea en 13,8% de los pacientes tratados con **BRILINTA®** 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 **BRILINTA®**. 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 **BRILINTA®** (ver Reacciones adversas). Ticagrelor debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de asma y/o EPOC. El mecanismo fisiopatológico de la aparición de disnea asociado al uso de ticagrelor no ha sido aclarado. Si un paciente refiere disnea nueva, prolongada o empeorada esto debe ser investigado en profundidad y si el tratamiento con **BRILINTA®** no es tolerado, debe interrumpirse.

**Elevaciones de creatinina:**

Los niveles de creatinina pueden aumentar durante el tratamiento con **BRILINTA®** (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 ≥ 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



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

A.N.M.A.T. FOLIO 42 MESA DE ENTRADAS

1877

medida de precaución, se desaconseja el uso de ticagrelor en pacientes con hiperuricemia 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 **BRILINTA®** y altas dosis de AAS de mantenimiento (>300 mg/día) (ver *Características farmacológicas*).

La administración conjunta de **BRILINTA®** 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 **BRILINTA®** (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 **BRILINTA®** 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 **BRILINTA®** 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 estricto y de laboratorio cuando se administra digoxina concomitantemente con **BRILINTA®** (ver *Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción*).

No hay datos disponibles sobre el uso concomitante de **BRILINTA®** con verapamilo y quinidina, medicamentos que son inhibidores potentes de la glicoproteína P (P-gp) e inhibidores moderados del CYP3A4 los cuales podrían 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 principalmente un sustrato de CYP3A4 y un inhibidor leve de la CYP3A4. Ticagrelor también es sustrato de la glicoproteína-P (P-gp) y un inhibidor débil de la P-gp y puede aumentar la exposición de sustratos de la P-gp.

**Efectos de otros medicamentos sobre BRILINTA®:**

*Medicamentos metabolizados por el CYP3A4*:

Inhibidores del CYP3A4:

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

Inductores de CYP3A:

La administración conjunta de rifampicina con ticagrelor disminuyó la $C_{máx}$ y el AUC de ticagrelor en 73% y 86%, respectivamente. La $C_{máx}$ del metabolito activo se mantuvo sin cambios y el AUC se



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

A.N.M.A.T. FOLIO 43 MESA DE ENTRADAS

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

Ciclosporina (inhibidor de la P-gp y el CYP3A4) :

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

No hay datos disponibles sobre el uso concomitante de **BRILINTA®** con otros medicamentos que también son inhibidores potentes de la glicoproteína P (P-gp) e inhibidores moderados del CYP3A4 (por ejemplo, verapamilo, quinidina) que también pueden aumentar la exposición de ticagrelor. Si la asociación no puede evitarse, su uso concomitante debe realizarse con precaución (ver *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

*Otros*

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

**Efectos de BRILINTA® sobre otros medicamentos:**

*Medicamentos metabolizados por el CYP3A4*:

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

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

*Medicamentos metabolizados por el CYP2C9:*

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

*Anticonceptivos orales:*

La administración conjunta de **BRILINTA®** y levonorgestrel y 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 **BRILINTA®**.

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



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

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 44

Los niveles valle medios de digoxina aumentaron aproximadamente 30% con la administración conjunta con ticagrelor con algunos aumentos máximos individuales de 2 veces. En presencia de digoxina, la $C_{máx}$ y el AUC de ticagrelor y su metabolito activo no se vieron afectados. Por lo tanto, se recomienda el seguimiento clínico y/o de laboratorio apropiado, cuando se administran medicamentos dependientes de P-gp de índice terapéutico estrecho como digoxina concomitantemente con **BRILINTA®** (ver *Advertencias y precauciones especiales de uso*).
No hubo efecto de tricagrelor sobre los niveles de ciclosporina en sangre. No se ha estudiado el efecto de ticagrelor sobre otros sustratos de la P-gp.
*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 **BRILINTA®** concomitantemente con medicamentos que inducen bradicardia (ver *Advertencias y precauciones especiales de uso*). Sin embargo, no se observó evidencia de reacciones adversas clínicamente significativas en el ensayo PLATO después de la administración concomitante con uno o más medicamentos que se sabe que inducen bradicardia (por ejemplo, 96% de betabloqueantes, 33% de bloqueadores de los canales de calcio diltiazem y verapamilo, y 4% de digoxina).
En el estudio PLATO, **BRILINTA®** fue administrado comunmente 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 por vía intravenosa (ver *Características farmacológicas*). No se observó evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas con estos medicamentos.
La administración conjunta de **BRILINTA®** con heparina, enoxaparina o desmopresina no tuvo efecto sobre el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), el tiempo de coagulación activado (TCA) o pruebas de factor Xa. Sin embargo, debido a las interacciones farmacodinámicas potenciales, se debe tener precaución con la administración concomitante de **BRILINTA®** con medicamentos que se conoce que alteran la hemostasia (ver *Advertencia y precauciones especiales de uso*).
Debido a informes de anormalidades de sangrado cutáneo con los ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), por ejemplo, paroxetina, sertralina y citalopram, se recomienda precaución al administrar ISRS con **BRILINTA®**, ya que esto puede aumentar el riesgo de sangrado.
**Fertilidad, embarazo y lactancia:**
*Mujeres en edad fértil:*
Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas adecuadas para evitar el embarazo durante la terapia con **BRILINTA®**.
*Embarazo:*
No hay datos o existe una cantidad limitada de los mismos sobre el uso de ticagrelor en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver *Datos preclínicos de seguridad*). **BRILINTA®** no se recomienda durante el embarazo.
*Lactancia materna:*
Datos toxicológicos/farmacodinámicos disponibles en animales han demostrado la excreción de ticagrelor y sus metabolitos activos en la leche materna (ver *Datos preclínicos de seguridad*). No puede ser excluido el riesgo para recién nacidos/niños. Debe tomarse una decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse de la terapia con **BRILINTA®**, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.
*Fertilidad:*
Ticagrelor no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina en animales (ver *Datos preclínicos de seguridad*).
**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias:**
No se han realizado estudios sobre los efectos de **BRILINTA®** sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **BRILINTA®** tiene una influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.



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

**REACIONES ADVERSAS:**

**Resumen del perfil de seguridad:**

La seguridad de **BRILINTA®** en pacientes con síndromes coronarios agudos (AI, NSTEMI y STEMI) se evaluó en el estudio de fase 3 PLATO (PLATelet Inhibition and Patient Outcomes, 18.624 pacientes), que comparó pacientes tratados con **BRILINTA®** (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.

**Lista tabulada de las reacciones adversas:**

Se identificaron las siguientes reacciones adversas tras los estudios con **BRILINTA®** (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 Frecuentes (≥1/10), Frecuentes (≥1/100 a <1/10), Poco Frecuentes (de ≥1/1.000 a <1/100), Raras (de ≥1/10.000 a <1/1.000), Muy Raras (<1/10.000), y Desconocidas (no puede estimarse a partir de la fecha disponible).

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

| **Sistema de Clase de Órganos** | **Frecuentes** | **Poco frecuentes** | **Raras** |
|---|---|---|---|
| *Trastornos del metabolismo y de la nutrición* | | | Hiperuricemia[a] |
| *Trastornos psiquiátricos* | | | Confusión |
| *Trastornos del sistema nervioso* | | Hemorragia intracraneal[b], mareos, cefalea. | Parestesias |
| *Trastornos oculares* | | Hemorragia ocular (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 por úlcera gastrointestinal[e], hemorragia hemorroidal, gastritis, hemorragia bucal (incluyendo sangrado gingival), vómitos, diarrea, dolor abdominal, náuseas, dispepsia | Hemorragia retroperitoneal[b], constipación. |
| *Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo* | Sangrado subcutáneo o dérmico[f], hematomas[g]. | Erupción cutánea, prurito | |



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

AstraZeneca

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 46

1877

| Sistema de Clase de Órganos | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras |
|---|---|---|---|
| *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo* | | | Hemartrosis[#] |
| *Trastornos renales y urinarios* | | Hemorragia del tracto urinario[h] | |
| *Trastornos del sistema reproductivo y las mamas* | | Hemorragia vaginal (incluyendo metrorragia) | |
| *Laboratorio* | | | Aumento de la creatinina sanguínea |
| *Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos* | Hemorragia en el sitio de procedimiento[i] | Hemorragia post procedimiento, hemorragia | Hemorragia por lesión, hemorragia traumática |
| *Trastornos del sistema inmunológico* | | Hipersensibilidad incluyendo angioedema | |

En la tabla se han agrupado numerosos términos 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 del catéter.

[#] No hubo notificaciones de reacciones adversas de hemartrosis en la rama ticagrelor del estudio PLATO (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). Ésta 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.**

| | **BRILINTA® (%/año) N=9235** | **Clopidogrel (%/año) N=9186** | ***p*** |
|---|---|---|---|
| Hemorragias mayores totales PLATO | 11,6 | 11,2 | 0,4336 |
| Hemorragias mayores mortales/potencialmente mortales PLATO | 5,8 | 5,8 | 0,6988 |
| Hemorragias mayores PLATO no relacionadas a CABG | 4,5 | 3,8 | 0,0264 |
| Hemorragias mayores PLATO no | 3,1 | 2,3 | 0,0058 |



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

A.N.M.A.T. FOLIO 47 MESA DE ENTRADAS

| | | | |
|---|---|---|---|
| relacionadas a procedimientos | | | |
| Hemorragias totales PLATO mayores + menores | 16,1 | 14,6 | 0,0084 |
| Hemorragias PLATO mayores + menores no relacionadas a procedimientos | 5,9 | 4,3 | <0,0001 |
| Hemorragia mayor definida por TIMI | 7,9 | 7,7 | 0,5669 |
| Hemorragia mayor + menor definida por TIMI | 11,4 | 10,9 | 0,3272 |

Definiciones de categorías de hemorragia:

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

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

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

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

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

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

La edad, el sexo, el peso, la raza, la región geográfica, las condiciones concurrentes, la terapia concomitante, y la historia médica, incluyendo antecedentes de un accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, no predijeron hemorragia mayor PLATO ya sea en general o 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 PLATO, sin diferencias entre los grupos de tratamiento. Ocurrió sangrado mortal por CABG en 6 pacientes en cada grupo de tratamiento (ver Advertencias y precauciones especiales de uso).

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

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

*Disnea:*

La disnea, una sensación de ahogo, puede ser informada por los pacientes tratados con **BRILINTA®**. El total de las reacciones adversas de disnea combinadas (RADs) (disnea, disnea en reposo, disnea de esfuerzo, disnea paroxística nocturna y disnea nocturna) fueron informadas en 13,8% de los pacientes tratados con ticagrelor y 7,8% de los pacientes tratados con clopidogrel. En 2,2% de los pacientes que tomaron ticagrelor y en 0,6% de los que tomaron clopidogrel, los investigadores consideraron la disnea causalmente relacionada con el tratamiento en el estudio



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

A.N.M.A.T. FOLIO 48 MESA DE ENTRADAS

PLATO, y pocas fueron serias (0,14% con ticagrelor; 0,02% con clopidogrel). La mayoría de los síntomas de disnea informados fueron de leves a moderados en intensidad, y la mayoría fueron reportados como un episodio único poco después de iniciar el tratamiento.
En comparación con clopidogrel, los pacientes con asma/EPOC tratados con ticagrelor pueden tener un riesgo aumentado de experimentar disnea no seria (3,29% con ticagrelor frente al 0,53% con clopidogrel) y disnea seria (0,38% con ticagrelor frente a 0% con clopidogrel). En términos absolutos, este riesgo fue mayor que en la población general del estudio PLATO. Ticagrelor debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de asma y/o EPOC (ver Advertencias y precauciones especiales de uso).
Alrededor del 30% de los episodios de disnea resolvieron dentro de los 7 días. PLATO incluyó pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma al inicio; estos pacientes, y los ancianos, fueron más propensos a informar disnea. Para **BRILINTA®**, 0,9% de los pacientes interrumpió el fármaco en estudio debido a disnea en comparación con el 0,1% que tomó clopidogrel. La mayor incidencia de disnea con **BRILINTA®** no está asociada con la aparición o empeoramiento de enfermedad cardíaca o pulmonar (ver Advertencias y precauciones especiales de uso). **BRILINTA®** no afecta a las pruebas de función pulmonar.
*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.
**Notificación de sospechas de reacciones adversas:**
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación: puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp, o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.



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

AstraZeneca

1877

A.N.M.A.T. FOLIO 49 MESA DE ENTRADAS

**SOBREDOSIS:**

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

*En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación concurra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:*
*Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247*
*Hospital Nacional "Profesor Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.*
*En Uruguay: Ante la eventualidad de una sobredosificación comuníquese de inmediato con el CIAT. Hospital de Clínicas - Av. Italia s/n Tel:2 4874000. Emergencia: 1722.*

**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.**

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

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.** - Argerich 536, B176EQL, Haedo, Buenos Aires.- Tel.: 0800-333-1247 Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 56.538. Venta bajo receta. Directora Técnica: Nélida de Benedetti – Farmacéutica.

Importado, representado y distribuido en Uruguay por: **AstraZeneca S.A.**, Yaguarón 1407/ 1205 Tel: 29018900 N° Reg MSP: 43.149- Venta bajo receta profesional. D.T.: Q.F. Cecilia Rico

**BRILINTA® 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.