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

DISPOSICIÓN Nº 2702

BUENOS AIRES, 08 MAY 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-005129-13-7 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 para la Especialidad Medicinal denominada BRILINTA / TICAGRELOR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 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.

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.

Que a fojas 129 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada BRILINTA / TICAGRELOR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 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 27 a 74.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 8695/11 los prospectos autorizados por las fojas 27 a 42, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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 y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-005129-13-7

DISPOSICIÓN Nº 2702

js

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 2702 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 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.	Anexo de Disposición N° 8695/11.-	Prospectos de fs. 27 a 74, corresponde desglosar de fs. 27 a 42.-

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

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

56.538 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 08 MAY 2013 del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-005129-13-7

DISPOSICIÓN Nº 2702

js

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

AstraZeneca

2702

PROYECTO DE PROSPECTO

BRILINTA®
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:
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 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*).

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

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 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 **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.

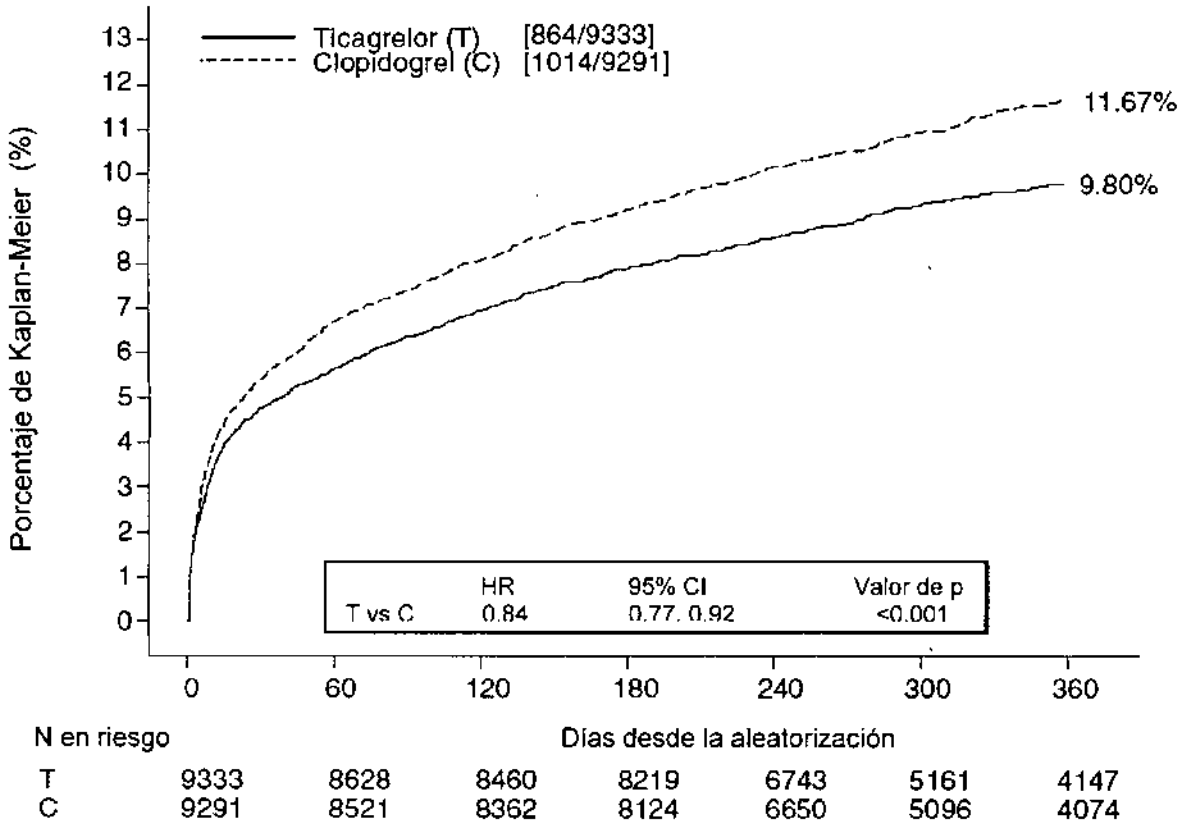

Tabla 1 – Eventos de evolución en PLATO

	BRILINTA® **(% 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

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

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 **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 rápida con una mediana de $t_{máx}$ de aproximadamente 2,5 horas. Tras la administración oral de

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

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 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 $C_{máx}$ 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 estudios de farmacología clínica, la exposición ($C_{máx}$ y AUC) a ticagrelor en sujetos japoneses fue

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12262
AstraZeneca S.A.

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:

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

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

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 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 **BRILINTA®** 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 **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 **BRILINTA®** 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.

El tratamiento con antifibrinolíticos (ácido 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 que evaluó la seguridad y eficacia de **BRILINTA®**. 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 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 medida de precaución, se desaconseja el uso de ticagrelor en pacientes con nefropatía por ácido úrico.

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

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 estrecho 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 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 BRILINTA®:
Medicamentos metabolizados por el CYP3A4:
Inhibidores del CYP3A4:

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

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

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

a **BRILINTA®**. 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 **BRILINTA®** (ver *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

No hay datos disponibles sobre el uso concomitante de **BRILINTA®** 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 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. 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 **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):

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 o ciclosporina concomitantemente con **BRILINTA®** (ver *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

Otros tratamientos concomitantes:

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

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 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 **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.

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 pivotal de grandes dimensiones, 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

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

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 **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 Frecuente (≥1/10), Frecuente (≥1/100 a <1/10), Poco Frecuente (de ≥1/1.000 a <1/100), Rara (de ≥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[#]
Trastornos renales y urinarios		Hemorragia del tracto urinario[h]	
Trastornos del sistema reproductivo y las mamas		Sangrado vaginal (incluyendo metrorragia)	

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

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[i]	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.

	BRILINTA® **(%/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

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

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.
BRILINTA® 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: **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 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 **BRILINTA®**. 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%

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°22261
AstraZeneca S.A.

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 **BRILINTA®**, 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 **BRILINTA®** no está asociada con la aparición o empeoramiento de la 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.

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 concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

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

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.
En Uruguay: Ante la eventualidad de una sobredosificación comunicarse de inmediato con el CIAT.
Hospital de Clínicas - Av. Italia s/n Tel: 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.

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

AstraZeneca S.A.
Argerich 536 – B1706EQL – Haedo, Buenos Aires.
Tel.: 0800-333-1247
Directora Técnica: Nélida De Benedetti – Farmacéutica.
Elaborado por: **AstraZeneca AB,** Gärtunavägen, SE-151 85 Södertälje, Suecia.
Importado, representado y distribuido en Uruguay por:
AstraZeneca S.A., Yaguarón 1407/ 1205
Tel: 29018900 - D.T.: Q.F. D. Tugentman - N° Reg MSP: 43149

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.