

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Brilique 90 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 90 mg de ticagrelor.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos redondos, biconvexos, de color amarillo, marcados con '90' sobre una 'T' en una cara y lisos por la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Brilique, administrado conjuntamente con ácido acetilsalicílico (AAS), está indicado para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos con Síndromes Coronarios Agudos (angina inestable, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST [IMSEST] o infarto de miocardio con elevación del segmento ST [IMCEST]), incluidos los pacientes controlados con tratamiento médico y los sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP) o a un injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC).

Para más información ver sección 5.1.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

El tratamiento con Brilique debe iniciarse con una única dosis de carga de 180 mg (dos comprimidos de 90 mg), para continuar con 90 mg dos veces al día.

Los pacientes tratados con Brilique deben tomar también AAS diariamente, a menos que esté expresamente contraindicado. Tras una dosis inicial de AAS, Brilique debe utilizarse con una dosis de mantenimiento de 75-150 mg de AAS (ver sección 5.1).

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta 12 meses a menos que la interrupción de Brilique esté clínicamente indicada (ver sección 5.1). La experiencia durante más de 12 meses es limitada.

En pacientes con Síndrome Coronario Agudo (SCA), la interrupción prematura de cualquier antiagregante plaquetario, incluyendo Brilique, puede aumentar el riesgo de muerte cardiovascular o infarto de miocardio debido a la enfermedad subyacente del paciente. Por lo tanto, debe evitarse la interrupción prematura del tratamiento.

Deben evitarse también faltas en el tratamiento. El paciente que se olvide de tomar una dosis de Brilique, debe tomar sólo un comprimido de 90 mg (su siguiente dosis) a su hora habitual.

Se puede cambiar a los pacientes tratados con clopidogrel directamente a Brilique si fuera necesario (ver sección 5.1). No se ha investigado el cambio de prasugrel a Brilique.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). No hay datos disponibles sobre el tratamiento de los pacientes en diálisis renal y por lo tanto, Brilique no está recomendado en estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. Brilique no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Su uso en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave está por lo tanto contraindicada (ver sección 4.3, 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Brilique en niños menores de 18 años de edad en la indicación aprobada para adultos. No hay datos disponibles (ver sección 5.1 y 5.2).

Forma de administración

Vía oral. Brilique puede administrarse con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver sección 4.8).
- Hemorragia patológica activa.
- Historial de hemorragia intracraneal (ver sección 4.8).
- Insuficiencia hepática moderada a grave (ver sección 4.2, 4.4 y 5.2).
- La administración concomitante de ticagrelor con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir y atazanavir) está contraindicada, debido a que la co-administración puede llevar a un aumento considerable en la exposición a ticagrelor (ver sección 4.4 y 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Riesgo de hemorragia

En el estudio pivotal de fase 3 (PLATO [PLATElet Inhibition And Patient Outcomes], 18.624 pacientes) los principales criterios de exclusión incluyeron el aumento del riesgo de hemorragia, trombocitopenia o anemia clínicamente importante, hemorragia intracraneal previa, hemorragia gastrointestinal en los últimos 6 meses o cirugía mayor en los últimos 30 días. Los pacientes con síndromes coronarios agudos tratados con Brilique y AAS mostraron un aumento del riesgo de hemorragia grave no relacionada con un IDAC y también de forma más general, en hemorragias que requirieron atención médica, es decir, hemorragias PLATO Mayor + Menor, pero no hemorragias Mortales ni Potencialmente Mortales (ver sección 4.8).

Por lo tanto, el uso de Brilique en pacientes con alto riesgo conocido de hemorragia debe sopesarse frente a su beneficio en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos. Si está clínicamente indicado, Brilique debe emplearse con precaución en los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes con propensión a las hemorragias (por ejemplo, debido a un traumatismo reciente, cirugía reciente, trastornos de coagulación, hemorragia digestiva activa o reciente). El uso de Brilique está contraindicado en pacientes con hemorragia patológica activa, en aquellos con un historial de hemorragia intracraneal y en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (ver sección 4.3).
- Pacientes con administración concomitante de medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia (por ejemplo, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), anticoagulantes orales y/o fibrinolíticos) en las 24 horas siguientes a la administración de Brilique.

No existen datos sobre Brilique en relación al beneficio hemostático de las transfusiones de plaquetas; la presencia de Brilique circulante puede inhibir a las plaquetas transfundidas. Dado que la administración concomitante de Brilique con desmopresina no redujo el tiempo de sangrado, es improbable que la desmopresina sea eficaz para el manejo de acontecimientos hemorrágicos clínicos (ver sección 4.5).

El tratamiento antifibrinolítico (ácido aminocaproico o ácido tranexámico) y/o el factor recombinante VIIa pueden aumentar la hemostasia. El tratamiento con Brilique puede reanudarse después de haber identificado y controlado la causa de la hemorragia.

Cirugía

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

En los pacientes del estudio PLATO sometidos a un injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC), Brilique presentó más hemorragias que clopidogrel cuando se interrumpió 1 día antes de la cirugía pero obtuvo una tasa de hemorragias graves similar a la de clopidogrel después de la interrupción del tratamiento 2 ó más días antes de la cirugía (ver sección 4.8). Si un paciente va a someterse a una intervención quirúrgica programada y no se requiere un efecto antiagregante plaquetario, debe suspenderse el tratamiento con Brilique 7 días antes de la intervención (ver sección 5.1).

Pacientes con riesgo de acontecimientos de bradicardia

Al haberse observado pausas ventriculares, en su mayoría asintomáticas, en un estudio clínico previo, los pacientes con mayor riesgo de acontecimientos de bradicardia (es decir, pacientes sin marcapasos que presenten síndrome de disfunción de nódulo sinusal, bloqueo AV de 2º o 3º grado, o síncope relacionado con bradicardia) fueron excluidos del estudio principal PLATO en el que se evaluó la seguridad y la eficacia de Brilique. Por consiguiente, debido a la experiencia clínica limitada, se recomienda administrar Brilique con precaución en esos pacientes (ver sección 5.1).

Además, se debe tener precaución cuando se administre Brilique de forma concomitante con medicamentos conocidos por inducir bradicardia. Sin embargo, no se observó ninguna evidencia de reacciones adversas clínicamente significativas en el estudio PLATO tras la administración concomitante de uno o más medicamentos conocidos por inducir bradicardia (por ejemplo, 96% betabloqueantes, 33% antagonistas de los canales de calcio, diltiazem y verapamilo y 4% digoxina) (ver sección 4.5).

Durante el subestudio Holter en PLATO, más pacientes presentaron pausas ventriculares ≥ 3 segundos con ticagrelor que con clopidogrel durante la fase aguda de su SCA. El aumento de pausas ventriculares detectadas mediante Holter con ticagrelor fue mayor en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) que en la población general del estudio durante la fase aguda de SCA, pero no después de un mes con ticagrelor, ni en comparación con clopidogrel. No se produjeron consecuencias clínicas adversas asociadas a dicho desequilibrio (incluyendo síncope o la implantación de un marcapasos) en esta población de pacientes (ver sección 5.1).

Disnea

La disnea se registró en un 13,8% de los pacientes tratados con Brilique y en un 7,8% de los pacientes tratados con clopidogrel. En 2,2% de los pacientes, los investigadores consideraron la disnea como causalmente relacionada con el tratamiento con Brilique. Normalmente es de intensidad leve o moderada y a menudo desaparece sin necesidad de interrumpir el tratamiento. Los pacientes con asma/EPOC pueden presentar un aumento del riesgo absoluto de padecer disnea con Brilique (ver sección 4.8). Ticagrelor debe emplearse con precaución en pacientes con historial de asma y/o EPOC. No se ha determinado el mecanismo. Si un paciente informa sobre la aparición, prolongación o empeoramiento de la disnea, debe realizarse una investigación exhaustiva y, si no es tolerada, debe interrumpirse el tratamiento con Brilique.

Aumentos de creatinina

Los niveles de creatinina pueden aumentar durante el tratamiento con Brilique (ver sección 4.8). No se ha determinado el mecanismo. Debe controlarse la función renal después de un mes y a partir de entonces, de acuerdo con la práctica médica habitual, prestando especial atención a los pacientes ≥ 75 años, pacientes con insuficiencia renal moderada/grave y aquellos que estén recibiendo tratamiento concomitante con un ARA.

Aumento del ácido úrico

En el estudio PLATO, los pacientes con ticagrelor presentaron mayor riesgo de hiperuricemia que aquellos pacientes que recibían clopidogrel (ver sección 4.8). Debe tenerse precaución al administrar ticagrelor a pacientes con un historial de hiperuricemia o artritis gotosa. Como medida de precaución, no se recomienda el uso de ticagrelor en pacientes con nefropatía por ácido úrico.

Otros

En función de la relación observada en PLATO entre la dosis de mantenimiento de AAS y la eficacia relativa de ticagrelor en comparación con clopidogrel, no se recomienda la administración concomitante de Brilique con dosis altas de mantenimiento de AAS (>300 mg) (ver sección 5.1).

La administración concomitante de Brilique con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir y atazanavir) está contraindicada (ver sección 4.3 y 4.5). La administración concomitante puede ocasionar un aumento considerable de la exposición a Brilique (ver sección 4.5).

No se recomienda la administración concomitante de ticagrelor con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital), debido a que la administración concomitante puede llevar a una disminución en la exposición y eficacia del ticagrelor (ver sección 4.5).

No se recomienda la administración concomitante de Brilique con sustratos del CYP3A4 con índices terapéuticos estrechos (por ejemplo, cisaprida y alcaloides del cornezuelo del centeno) ya que ticagrelor puede aumentar la exposición a estos medicamentos (ver sección 4.5). No se recomienda el uso concomitante de Brilique con dosis de simvastatina o lovastatina mayores de 40 mg (ver sección 4.5).

Se recomienda llevar a cabo una estrecha monitorización clínica y analítica cuando se administre digoxina de forma concomitante con Brilique (ver sección 4.5).

No hay datos disponibles sobre el uso concomitante de Brilique con verapamilo y quinidina, medicamentos que son inhibidores potentes de la P-glicoproteína (P-gp) e inhibidores moderados del CYP3A4, los cuales podrían aumentar la exposición al ticagrelor. Si no puede evitarse la asociación, debe realizarse la administración concomitante con precaución (ver sección 4.5).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Efectos de otros medicamentos sobre Brilique

Medicamentos metabolizados por CYP3A4

Inhibidores del CYP3A4

- Inhibidores potentes del CYP3A4 - La administración concomitante de ketoconazol y ticagrelor aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC del ticagrelor 2,4 y 7,3 veces, respectivamente. La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC del metabolito activo se redujeron en un 89% y un 56%, respectivamente. Cabe esperar que otros inhibidores potentes del CYP3A4 (claritromicina, nefazodona, ritonavir y atazanavir) tengan efectos similares y la administración concomitante con Brilique está contraindicada (ver sección 4.3 y 4.4).
- Inhibidores moderados del CYP3A4 - La administración concomitante de diltiazem y ticagrelor aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ en un 69% y el AUC 2,7 veces, y redujo la $C_{m\acute{a}x}$ del metabolito activo en un 38%, sin cambios en el AUC. El ticagrelor no afectó a las concentraciones plasmáticas del diltiazem. Cabe esperar que otros inhibidores moderados del CYP3A4 (por ejemplo, amprenavir, aprepitant, eritromicina y fluconazol) tengan un efecto similar y pueden administrarse también conjuntamente con Brilique.

Inductores del CYP3A

La administración concomitante de rifampicina y ticagrelor redujo la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC del ticagrelor en un 73% y un 86%, respectivamente. La $C_{m\acute{a}x}$ del metabolito activo no varió y el AUC se redujo en un 46%, respectivamente. Cabe esperar que otros inductores del CYP3A (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina y fenobarbital) reduzcan también la exposición a Brilique. La administración concomitante de ticagrelor e inductores potentes del CYP3A puede disminuir la exposición y eficacia de ticagrelor (ver sección 4.4).

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

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

No hay datos disponibles sobre el uso concomitante de Brilique con otros medicamentos que también son inhibidores potentes de la glucoproteína-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 sección 4.4).

Otros

Los estudios clínicos de interacciones farmacológicas han revelado que la administración concomitante de ticagrelor y heparina, enoxaparina y AAS o desmopresina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de ticagrelor o su metabolito activo, ni sobre la agregación plaquetaria inducida por ADP en comparación con el ticagrelor solo. Si están clínicamente indicados, los medicamentos que alteran la hemostásis deberán ser usados con precaución en combinación con Brilique (ver sección 4.4).

Se ha observado un incremento de 2 veces la exposición de ticagrelor tras el consumo diario de grandes cantidades de zumo de pomelo (3x 200ml). No se espera que la magnitud de este aumento de la exposición sea clínicamente relevante para la mayoría de los pacientes.

Efectos de Brilique sobre otros medicamentos

Medicamentos metabolizados por CYP3A4

- *Simvastatina* - La administración concomitante de ticagrelor y simvastatina aumentó la $C_{\text{máx}}$ de la simvastatina en un 81% y el AUC en un 56%, y también aumentó la $C_{\text{máx}}$ del ácido de simvastatina en un 64% y el AUC en un 52%, con algunos casos individuales en los que aumentó 2 ó 3 veces. La administración concomitante de ticagrelor con dosis de simvastatina superiores a 40 mg diarios podría provocar efectos adversos de la simvastatina y debe sopesarse frente a los beneficios potenciales. La simvastatina no afectó a las concentraciones plasmáticas del ticagrelor. Brilique puede tener un efecto similar sobre la lovastatina. No se recomienda el uso concomitante de Brilique con dosis de simvastatina o lovastatina mayores de 40 mg (ver sección 4.4).
- *Atorvastatina* - La administración concomitante de atorvastatina y ticagrelor aumentó la $C_{\text{máx}}$ del ácido de atorvastatina en un 23% y el AUC en un 36%. Se observaron incrementos similares en el AUC y la $C_{\text{máx}}$ de todos los metabolitos del ácido de atorvastatina. Esos incrementos no se consideran clínicamente significativos.
- No se puede excluir un efecto similar sobre otras estatinas metabolizadas por CYP3A4. Los pacientes en PLATO que recibieron ticagrelor tomaron diversas estatinas, sin problemas asociados con la seguridad de la estatina en el 93% de la cohorte de PLATO que tomaban estos medicamentos.

Ticagrelor es un inhibidor leve del CYP3A4. No se recomienda la administración concomitante de Brilique con sustratos del CYP3A4 con índices terapéuticos estrechos (por ejemplo, cisaprida y alcaloides del cornezuelo del centeno) ya que puede aumentar la exposición a estos medicamentos (ver sección 4.4).

Medicamentos metabolizados por CYP2C9

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

Anticonceptivos orales

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

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

La administración concomitante de Brilique aumentó la $C_{\text{máx}}$ de la digoxina en un 75% y el AUC en un 28%. Los niveles mínimos medios de digoxina aumentaron aproximadamente un 30% con la administración concomitante de ticagrelor con algunos aumentos máximos individuales de 2 veces. En presencia de digoxina, la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de ticagrelor y su metabolito activo no se vieron afectados. Por consiguiente, se recomienda realizar los controles médicos y análisis clínicos pertinentes cuando se administren medicamentos dependientes de la P-gp con un índice terapéutico estrecho, como digoxina, de forma concomitante con Brilique (ver sección 4.4).

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

Otros tratamientos concomitantes

Medicamentos conocidos por inducir bradicardia

Debido a las observaciones de pausas ventriculares, en su mayoría asintomáticas, y bradicardia, se debe tener precaución cuando se administre Brilique de forma concomitante con medicamentos conocidos por inducir bradicardia (ver sección 4.4). Sin embargo, no se observó ninguna evidencia de reacciones

adversas clínicamente significativas en el estudio PLATO tras la administración concomitante de uno o más medicamentos conocidos por inducir bradicardia (por ejemplo, 96% betabloqueantes, 33% antagonistas de los canales de calcio, diltiazem y verapamilo y 4% digoxina).

En el estudio PLATO, Brilique se administró en muchos casos junto con AAS, inhibidores de la bomba de protones, estatinas, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina, según fuera necesario para el tratamiento de enfermedades concomitantes a largo plazo, así como heparina, heparina de bajo peso molecular, inhibidores de GpIIb/IIIa por vía intravenosa, en tratamientos de corta duración (ver sección 5.1). No se observó ninguna evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas con estos medicamentos.

La administración concomitante de Brilique con heparina, enoxaparina o desmopresina no tuvo efecto en el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y el tiempo de coagulación activado (TCA) ni la determinación del factor Xa. Sin embargo, debido a las interacciones farmacodinámicas potenciales, debe tenerse precaución con la administración concomitante de Brilique con medicamentos conocidos por alterar la hemostasis (ver sección 4.4).

Debido a las notificaciones de anomalías hemorrágicas cutáneas con ISRS (por ejemplo, paroxetina, sertralina y citalopram) se recomienda precaución al administrar ISRS con Brilique, debido a que esto puede aumentar el riesgo de hemorragia.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben tomar métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo durante el tratamiento con Brilique.

Embarazo

No existen datos sobre el uso de ticagrelor en mujeres embarazadas o son limitados. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Brilique no está recomendado durante el embarazo.

Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han demostrado la excreción de ticagrelor y sus metabolitos activos en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo para neonatos/lactantes. Debe decidirse si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con Brilique, teniendo en consideración el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

El ticagrelor no tuvo ningún efecto en la fertilidad masculina ni femenina en animales (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de Brilique sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Cabe esperar que la influencia de Brilique sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas sea nula o insignificante. Durante el tratamiento para síndromes coronarios agudos, se han notificado mareos. Por lo tanto, los pacientes que experimenten mareos deben tener precaución mientras conducen o utilizan máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Brilique en pacientes con síndrome coronario agudo (AI, IMSEST e IMCEST) se ha evaluado en un único estudio pivotal de fase 3 PLATO (estudio [PLATElet Inhibition And Patient Outcomes], 18.624 pacientes), en el que se comparó a pacientes tratados con Brilique (dosis de carga de 180 mg seguida de 90 mg dos veces al día como dosis de mantenimiento) frente a pacientes tratados con clopidogrel (dosis de carga de 300-600 mg seguida de 75 mg una vez al día como dosis de mantenimiento) en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) y con otros tratamientos convencionales.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento con ticagrelor fueron disnea, contusión y epistaxis, y estos acontecimientos ocurrieron con unas tasas más altas que en el grupo que recibió tratamiento con clopidogrel.

Tabla de reacciones adversas

Se han identificado las siguientes reacciones adversas tras los estudios o se han notificado en experiencias post-comercialización con Brilique (Tabla 1).

Las reacciones adversas se ordenan según frecuencia y Clasificación de Órganos y Sistemas. La frecuencia de las reacciones adversas se define mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 - Reacciones adversas según frecuencia y clasificación por Órganos y Sistemas (SOC)		
Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Clasificación por Órganos y Sistemas		
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>		
		Hiperuricemia ^a
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		
		Confusión
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		
	Hemorragia intracraneal (incluida la mortal) ^{b,##} , Mareo, Cefalea	Parestesia
<i>Trastornos oculares</i>		
	Hemorragia ocular (intraocular, conjuntival, retinal)	
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>		
		Hemorragia del oído, Vértigo
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		
Disnea ^c , Epistaxis	Hemoptisis	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
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 , Estreñimiento
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		
Hemorragia subcutánea o dérmica ^f , Hematomas ^g	Exantema, Prurito	
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		

Tabla 1 - Reacciones adversas según frecuencia y clasificación por Órganos y Sistemas (SOC)		
Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
		Hemartros [#]
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		
	Hemorragias del tracto urinario ^h	
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>		
	Hemorragia vaginal (incluyendo metrorragia)	
<i>Exploraciones complementarias</i>		
		Aumento de la creatinina sérica
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>		
Hemorragia en el lugar de intervención ⁱ	Hemorragia después del procedimiento, Hemorragia	Hemorragia de heridas, Hemorragia traumática
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>		
	Hipersensibilidad incluyendo angioedema	

En la tabla se han agrupado múltiples reacciones adversas relacionadas e incluyen términos médicos como los descritos a continuación:

- a Hiperuricemia, Aumento del ácido úrico en sangre
- b Hemorragia cerebral, Hemorragia intracraneal, Ictus hemorrágico
- c Disnea, Disnea de esfuerzo, Disnea en reposo, Disnea nocturna
- d Hemorragia gastrointestinal, Hemorragia rectal, Hemorragia intestinal, Melena, Hemorragia digestiva oculta
- e Hemorragia por úlcera gastrointestinal, Hemorragia por úlcera gástrica, Hemorragia por úlcera duodenal, Hemorragia por úlcera péptica
- f Hematoma subcutáneo, Hemorragia cutánea, Hemorragia subcutánea, Petequias
- g Contusión, Hematoma, Equimosis, Aumento de la tendencia de hematomas, Hematoma traumático
- h Hematuria, Presencia de sangre en orina, Hemorragia del tracto urinario
- i Hemorragia en el lugar de perforación del vaso, Hematoma en el lugar de punción del vaso, Hemorragia en el lugar de inyección, Hemorragia en el lugar de punción, Hemorragia en el lugar de inserción del catéter
- # No hubo casos de AA de hemartros registrados en la rama de ticagrelor (n=9.235) del estudio PLATO, la frecuencia se ha calculado utilizando el límite superior del intervalo de confianza del 95% para el punto de estimación (basado en 3/X, en donde X representa el tamaño total de la muestra, por ejemplo 9.235). Esto se calcula como 3/9.235 lo que equivale a una categoría de frecuencia de “raro”
- ## Se han notificado hemorragias intracraneales mortales durante la post-comercialización

Descripción de algunas reacciones adversas

Hemorragia

En la tabla 2 se muestran los resultados globales de la frecuencia de hemorragia ocurridas en el estudio PLATO.

Tabla 2 - Estimación Kaplan-Meier de la frecuencia de hemorragias por tratamiento

	Brilique (%/año) N=9.235	Clopidogrel (%/año) N=9.186	P
PLATO Mayor Total	11,6	11,2	0,4336
PLATO Mayor Mortal/ Potencialmente Mortal	5,8	5,8	0,6988
PLATO Mayor no relacionada con un IDAC	4,5	3,8	0,0264
PLATO Mayor no relacionadas con un procedimiento	3,1	2,3	0,0058
PLATO Mayor Total + Menor	16,1	14,6	0,0084
PLATO Mayor + Menor no relacionadas con un	5,9	4,3	<0,0001

procedimiento			
Mayor según la escala TIMI	7,9	7,7	0,5669
Mayor + Menor según la escala TIMI	11,4	10,9	0,3272

Definiciones de las categorías de hemorragias:

Mayor Mortal/ Potencialmente Mortal: Clínicamente aparente con una disminución de >50 g/L de hemoglobina o transfusión de ≥4 unidades de hematies; o mortal; o intracraneal; o intrapericardial con taponamiento cardíaco; o con shock hipovolémico o hipotensión grave requiriendo vasopresores o cirugía.

Otros Mayores: Clínicamente aparente con una disminución de 30-50 g/L de hemoglobina o transfusión de 2-3 unidades de hematies; o significativamente discapacitante.

Hemorragia Menor: Requiere intervención médica para parar o tratar la hemorragia.

Mayor según la escala TIMI: Clínicamente aparente con una disminución de >50 g/L en la hemoglobina o hemorragia intracraneal.

Menor según la escala TIMI: Clínicamente aparente con una disminución de 30-50 g/L de hemoglobina.

Brilique y clopidogrel no se diferenciaron en cuanto a las tasas de hemorragia PLATO Mayor Mortal/Potencialmente Mortal, hemorragia PLATO Mayor Total, Hemorragia Mayor según la escala de TIMI o Hemorragia Menor según la escala de TIMI (Tabla 2). Sin embargo, hubo más hemorragia PLATO Mayor + Menor combinada con ticagrelor en comparación con clopidogrel. Pocos pacientes incluidos en PLATO presentaron hemorragias mortales: 20 (0,2%) con ticagrelor y 23 (0,3%) con clopidogrel (ver sección 4.4).

Ni la edad, sexo, peso, raza, región geográfica, enfermedades coexistentes y tratamientos concomitantes e historial clínico, incluyendo ictus previo o accidente isquémico transitorio, pronosticaron ni la hemorragia total ni la PLATO Mayor no relacionada con un procedimiento. Por lo tanto, no se identificó ningún grupo de riesgo concreto para ningún tipo de hemorragia.

Hemorragia relacionada con un IDAC: En PLATO, 42% de 1.584 pacientes (12% de la cohorte) que fueron sometidos a un injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC) presentaron una hemorragia PLATO Mayor Mortal/Potencialmente Mortal sin diferencia entre los grupos de tratamiento. La Hemorragia Mortal relacionada con un IDAC ocurrió en 6 pacientes de cada grupo de tratamiento (ver sección 4.4).

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

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

Disnea

La disnea, una sensación de falta de aire, se ha notificado en pacientes tratados con Brilique. Los acontecimientos adversos (AA) relacionados con la disnea (disnea, disnea en reposo, disnea de esfuerzo, disnea paroxística nocturna y disnea nocturna), en conjunto, se registró en un 13,8% de los pacientes tratados con ticagrelor y en 7,8% de los pacientes tratados con clopidogrel. Los investigadores consideraron la disnea causalmente relacionada con el tratamiento en el 2,2% de los pacientes tratados con ticagrelor y en el 0,6% de los tratados con clopidogrel en el estudio PLATO, y pocos casos fueron graves (0,14% ticagrelor; 0,02% clopidogrel), (ver sección 4.4). La mayoría de los síntomas de disnea fueron de intensidad leve o moderada y la mayoría fueron registrados como un episodio aislado poco después del inicio del tratamiento.

En comparación con clopidogrel, los pacientes con asma/EPOC tratados con ticagrelor pueden presentar un aumento del riesgo de experimentar disnea no grave (3,29% con ticagrelor frente a 0,53% con clopidogrel) y disnea grave (0,38% con ticagrelor frente a 0,00% con clopidogrel). En términos absolutos, este riesgo fue mayor en la población global de PLATO. Ticagrelor debe emplearse con precaución en pacientes con historial de asma y/o EPOC (ver sección 4.4).

Aproximadamente el 30% los casos remitieron en el plazo de 7 días. El estudio PLATO incluía pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva inicial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma; era más probable que estos pacientes, así como los pacientes de edad avanzada, registraran disnea. Para Brilique, 0,9% de los pacientes interrumpieron la medicación de estudio debido a la disnea en comparación con un 0,1% que tomaban clopidogrel. La mayor incidencia de disnea con Brilique no está asociada a la aparición o empeoramiento de una enfermedad cardíaca o pulmonar (ver sección 4.4). Brilique no afecta las pruebas de la función respiratoria.

Exploraciones complementarias

Aumentos de creatinina: En PLATO, la concentración sérica de creatinina aumentó de forma significativa en >30% en el 25,5% de los pacientes que recibían ticagrelor en comparación con el 21,3% de los pacientes que recibían clopidogrel y en >50% en 8,3% de los pacientes que recibían ticagrelor en comparación con el 6,7% de pacientes que recibían clopidogrel. Las elevaciones de creatinina en >50% fueron más pronunciadas en pacientes de >75 años de edad (ticagrelor 13,6% frente a clopidogrel 8,8%) en pacientes con insuficiencia renal grave en los valores iniciales (ticagrelor 17,8% frente a clopidogrel 12,5%) y en pacientes que recibían tratamiento concomitante con ARA (ticagrelor 11,2% frente a clopidogrel 7,1%). Dentro de estos subgrupos, los acontecimientos adversos graves relacionados con el riñón y los acontecimientos adversos que conducen a la interrupción de la medicación de estudio fueron similares entre los grupos de tratamiento. La totalidad de los AAs renales notificados fue de 4,9% para ticagrelor frente a 3,8% para clopidogrel, sin embargo un porcentaje similar de pacientes registraron acontecimientos que fueron considerados por los investigadores como causalmente relacionados con el tratamiento; 54 (0,6%) para ticagrelor y 43 (0,5%) con clopidogrel.

Aumentos de ácido úrico: En el estudio PLATO, la concentración plasmática de ácido úrico aumentó hasta por encima del límite superior de normalidad en el 22% de los pacientes tratados con ticagrelor, frente al 13% de los pacientes tratados con clopidogrel. La concentración plasmática media de ácido úrico aumentó en aproximadamente un 15% con ticagrelor en comparación con casi un 7,5% con clopidogrel y una vez interrumpido el tratamiento, disminuyó a aproximadamente un 7% con ticagrelor pero no se observaron disminuciones con clopidogrel. Los AAs notificados de hiperuricemia fueron 0,5% para ticagrelor frente a 0,2% para clopidogrel. De estos AAs, 0,05% para ticagrelor frente a 0,02% para clopidogrel fueron considerados por los investigadores como causalmente relacionados. Para la artritis gotosa, los AAs notificados fueron de 0,2% para ticagrelor frente a 0,1% para clopidogrel; ninguno de estos acontecimientos adversos fue considerado por los investigadores como causalmente relacionado.

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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Ticagrelor es bien tolerado en dosis únicas de hasta 900 mg. La toxicidad gastrointestinal fue dosis limitante en un único estudio de aumentos de dosis. Otras reacciones adversas clínicamente significativas que pueden aparecer con la sobredosis incluyen disnea y pausas ventriculares (ver sección 4.8).

En caso de sobredosis, vigilar la aparición de estas posibles reacciones adversas y considerar la monitorización ECG.

No existe actualmente ningún antídoto conocido para neutralizar los efectos de Brilique, y no cabe esperar que el medicamento sea dializable (ver sección 4.4). El tratamiento de la sobredosis debe realizarse conforme a la práctica médica habitual local. El efecto esperado de una sobredosis de Brilique es la duración prolongada del riesgo de hemorragias asociada a la inhibición plaquetaria. Si apareciera hemorragia, deben tomarse las medidas de apoyo oportunas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo heparina, código ATC: B01AC24

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

Inicio de la acción

En pacientes con enfermedad arterial coronaria estable que toman AAS, ticagrelor presenta un inicio rápido del efecto farmacológico, como refleja la Inhibición de la Agregación Plaquetaria (IAP) media para ticagrelor a 0,5 horas tras una dosis de carga de 180 mg de aproximadamente el 41%, con un efecto máximo de IAP del 89% 2-4 horas después de la administración, manteniéndose entre 2-8 horas. El 90% de los pacientes presentó una IAP prolongada final >70% 2 horas después de administrar la dosis.

Fin de la acción

Si se programa un procedimiento de IDAC, el riesgo de hemorragia con ticagrelor está aumentado en comparación con clopidogrel cuando se interrumpe menos de 96 horas antes del procedimiento.

Datos sobre el cambio de tratamiento

El cambio de clopidogrel a ticagrelor produce un aumento absoluto de la IAP del 26,4% y el cambio de ticagrelor a clopidogrel produce una disminución absoluta de la IAP del 24,5%. Los pacientes pueden pasar de clopidogrel a ticagrelor sin interrumpir el efecto de inhibición de la agregación plaquetaria (ver sección 4.2).

Eficacia clínica y seguridad

El estudio PLATO incluyó 18.624 pacientes que presentaban síntomas de angina inestable (AI), infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IMSEST) o infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMCEST) en las 24 horas después del inicio y, en un principio, se controlaron médicamente o con intervención coronaria percutánea (ICP), o con un injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC) (ver sección 4.1).

Con un tratamiento de base con AAS diario, ticagrelor 90 mg dos veces al día mostró superioridad a clopidogrel 75 mg al día en la prevención de los criterios de valoración de la eficacia combinados de muerte cardiovascular [CV], infarto de miocardio [IM] e ictus, con una diferencia debida a la mortalidad

CV y el IM. Los pacientes recibieron una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel (600 mg posible en presencia de ICP) o de 180 mg de ticagrelor.

El resultado apareció pronto (reducción absoluta del riesgo [RAR] 0,6% y Reducción Relativa del Riesgo [RRR] del 12% a los 30 días), con un efecto del tratamiento constante durante todo el intervalo de 12 meses, consiguiendo una RAR del 1,9% por año con una RRR del 16%. Esto sugiere que es apropiado tratar a pacientes con ticagrelor hasta 12 meses (ver sección 4.2). El tratamiento de 54 pacientes con SCA con ticagrelor en lugar de clopidogrel evitará 1 acontecimiento aterotrombótico; el tratamiento de 91 evitará 1 muerte CV (ver Figura 1 y la Tabla 3).

El efecto del tratamiento con ticagrelor frente a clopidogrel parece ser el mismo en todos los subgrupos de pacientes, incluyendo peso, género, historial clínico de diabetes mellitus, accidente isquémico transitorio o ictus no hemorrágico o revascularización, tratamientos concomitantes incluyendo heparinas, inhibidores GpIIb/IIIa e inhibidores de la bomba de protones (ver sección 4.5), diagnóstico final del episodio (IMCEST, IMSEST y AI) y el protocolo de tratamiento propuesto en la aleatorización (invasiva o médica).

Se observó una interacción de los tratamientos débilmente significativa en relación con la región, según la cual la RRI para el criterio de valoración principal favorece a ticagrelor en el resto del mundo, pero favorece a clopidogrel en Norteamérica, que representa aproximadamente el 10% de la población total estudiada (valor p de la interacción = 0,045). Los análisis exploratorios sugieren una posible asociación con la dosis de AAS, tal, que se observó una eficacia reducida de ticagrelor al aumentar las dosis de AAS. Las dosis diarias crónicas de AAS para acompañar a Brilique deben ser de 75-150 mg (ver sección 4.2 y 4.4).

En la Figura 1 se indica el valor estimado del riesgo hasta un primer episodio del criterio de valoración combinado de la eficacia.

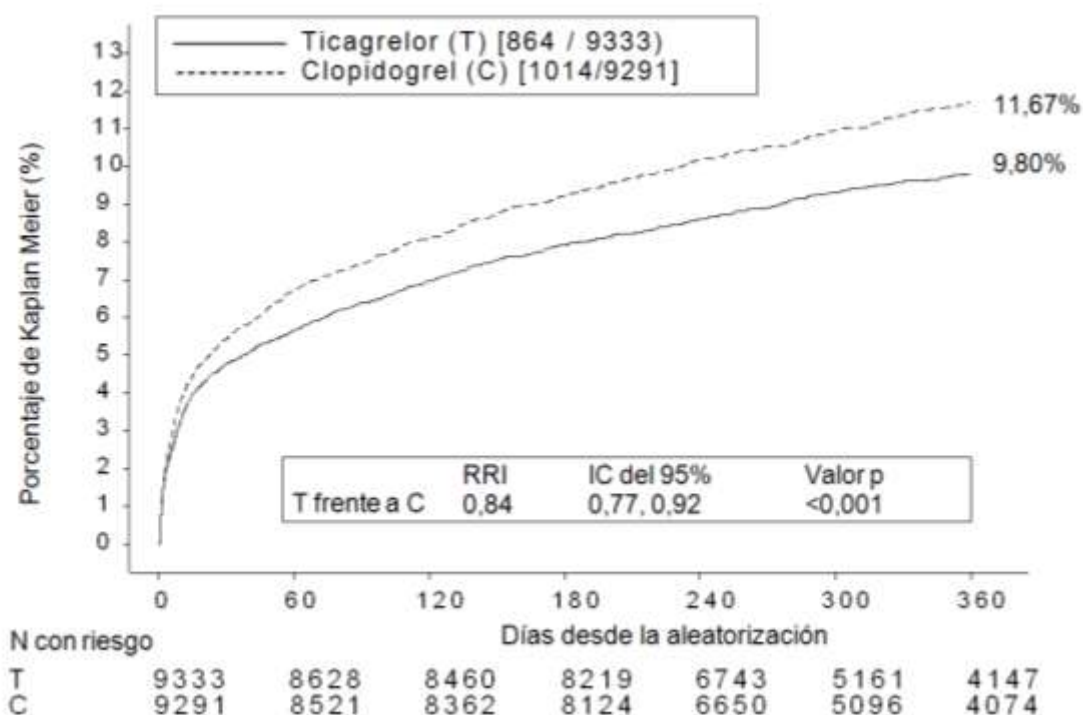


Figura 1 - Tiempo transcurrido hasta un primer acontecimiento de muerte CV, IM e Ictus (PLATO)

Brilique redujo la incidencia del criterio principal de valoración combinado en comparación con clopidogrel, tanto en los pacientes con AI/IMSEST como en los pacientes con IMCEST (Tabla 3).

Tabla 3 - Resultados de los acontecimientos en PLATO

	Brilique (% de pacientes con acontecimientos) N=9.333	Clopidogrel (% pacientes con acontecimientos) N=9.291	RAR^a (%/año)	RRR^a (%) (IC del 95%)	P
Muerte CV, IM (excl. IM silente) o ictus.	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Intención invasiva	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Intención médica	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^d
Muerte CV	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
IM (excl. IM silente) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Ictus	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Mortalidad por cualquier causa, IM (excl. IM silente) o ictus	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
Muerte CV, IM total, ictus, IGR, IR, AIT, u otros AAT ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5,19)	0,0006
Mortalidad por cualquier causa	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^d
Trombosis confirmada del <i>stent</i>	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^d

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

^b excluyendo el infarto de miocardio silente.

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

^d valor nominal de significación; todos los demás son formalmente de significación estadística según un análisis jerárquico predefinido.

Subestudio Holter

Para evaluar la aparición de pausas ventriculares y otros episodios arrítmicos durante el estudio PLATO, los investigadores realizaron una monitorización con Holter a un subgrupo de casi 3.000 pacientes, obteniéndose registros en casi 2.000 pacientes tanto en la fase aguda de su SCA como un mes después. La variable principal de interés fue la aparición de pausas ventriculares ≥ 3 segundos. El número de pacientes que presentaron pausas ventriculares fue mayor con ticagrelor (6,0%) que con clopidogrel (3,5%) en la fase aguda; el 2,2% y el 1,6%, respectivamente, después de un mes (ver sección 4.4). El aumento en las pausas ventriculares en la fase aguda del SCA fue más pronunciado en pacientes con ticagrelor con un historial de ICC (9,2% frente a 5,4% en pacientes sin ICC previa; para los pacientes con clopidogrel, 4,0% en los que sí tenían frente a 3,6% en los que no tenían ICC previa). Este desequilibrio no ocurrió en el primer mes: 2,0% frente a 2,1% para pacientes con ticagrelor con y sin historial de ICC, respectivamente; y 3,8% frente a 1,4% con clopidogrel. No se produjeron consecuencias clínicas adversas asociadas a dicho desequilibrio (como la implantación de un marcapasos) en esta población de pacientes.

Subestudio genético de PLATO

La determinación del genotipo del CYP2C19 y el ABCB1 en 10.285 pacientes en PLATO proporcionó asociaciones de los grupos de genotipos con los resultados de PLATO. La superioridad de ticagrelor sobre clopidogrel en la reducción de los acontecimientos CV mayores no se vio significativamente afectada por

el genotipo del ABCB1 o del CYP2C19 del paciente. Al igual que en el estudio global de PLATO, la hemorragia PLATO ‘Mayor Total’ no se diferenció entre ticagrelor y clopidogrel, con independencia del genotipo del CYP2C19 o del ABCB1. La hemorragia PLATO ‘Mayor’ no relacionada con un IDAC según PLATO aumentó con ticagrelor en comparación con clopidogrel en pacientes uno o más alelos con pérdida de función del CYP2C19, pero fue similar al clopidogrel en pacientes sin alelos con pérdida de función.

Criterio de valoración combinado de eficacia y seguridad

El criterio de valoración combinado de eficacia y seguridad (muerte CV, IM, ictus, o hemorragia ‘Mayor Total’ según la definición del estudio PLATO) indica que el beneficio en la eficacia de Brilique en comparación con el clopidogrel no finaliza por los acontecimientos hemorrágicos graves (RAR 1,4%, RRR 8%, RRI 0,92; $p = 0,0257$) en los 12 meses siguientes al SCA.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Brilique en todos los grupos de la población pediátrica establecida en la indicación autorizada (ver sección 4.2 y 5.2).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

El ticagrelor se absorbe rápidamente, con una mediana del $t_{m\acute{a}x}$ de 1,5 horas aproximadamente. La formación del principal metabolito circulante AR-C124910XX (también activo) del ticagrelor es rápida, con una mediana del $t_{m\acute{a}x}$ de 2,5 horas aproximadamente. Tras la administración oral de ticagrelor 90 mg en condiciones de ayuno, la $C_{m\acute{a}x}$ es de 529 ng/ml y el AUC es de 3.451 ng^{*}h/ml. Las relaciones para el metabolito original son de 0,28 para la $C_{m\acute{a}x}$ y 0,42 para el AUC.

La biodisponibilidad absoluta media del ticagrelor se estimó en un 36%. La ingestión de una comida rica en grasas aumentó en un 21% el AUC del ticagrelor y redujo en un 22% la $C_{m\acute{a}x}$ del metabolito activo pero no tuvo efecto alguno en la $C_{m\acute{a}x}$ del ticagrelor ni en el AUC del metabolito activo. Estos pequeños cambios se consideraron de importancia clínica mínima; por consiguiente, el ticagrelor se puede administrar con o sin alimentos. Ticagrelor así como su metabolito activo son sustratos de la P-gp.

Distribución

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

Biotransformación

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

El principal metabolito del ticagrelor es AR-C124910XX, también es activo según demuestra su unión *in vitro* al receptor P2Y₁₂ de ADP en las plaquetas. La exposición sistémica al metabolito activo es aproximadamente un 30-40% de la obtenida con ticagrelor.

Eliminación

La principal vía de eliminación del ticagrelor es por metabolismo hepático. Cuando se administra ticagrelor con marcaje radiactivo, la recuperación media de la radiactividad es de aproximadamente el 84% (57,8% en las heces, 26,5% en orina). La recuperación de ticagrelor y del metabolito activo en la orina fue inferior al 1% de la dosis. La principal vía de eliminación del metabolito activo probablemente

sea por secreción biliar. La media de la $t_{1/2}$ fue de aproximadamente 7 horas para ticagrelor y de 8,5 horas para el metabolito activo.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Se observaron exposiciones más altas a ticagrelor (aproximadamente 25% tanto para la $C_{\text{máx}}$ como para el AUC) y al metabolito activo en pacientes de edad avanzada (≥ 75 años) con SCA que en pacientes jóvenes según el análisis farmacocinético de la población. Esas diferencias no se consideran clínicamente significativas. (ver sección 4.2).

Población pediátrica

El ticagrelor no se ha evaluado en población pediátrica (ver sección 4.2 y 5.1).

Sexo

Se observaron exposiciones más altas a ticagrelor y al metabolito activo en las mujeres que en los hombres. Las diferencias no se consideran clínicamente significativas.

Insuficiencia renal

La exposición a ticagrelor fue casi un 20% menor y la exposición al metabolito activo fue aproximadamente un 17% mayor en los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) en comparación con sujetos con una función renal normal (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

La $C_{\text{máx}}$ y el AUC del ticagrelor fueron un 12% y un 23% mayores en los pacientes con insuficiencia hepática leve que en sujetos sanos correspondientes, respectivamente (ver sección 4.2). No se ha estudiado el ticagrelor en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave y su uso en estos pacientes está contraindicado (ver sección 4.3 y 4.4).

Origen étnico

Los pacientes de ascendencia asiática tienen una biodisponibilidad media que es un 39% mayor que la observada en pacientes de raza blanca. Los pacientes que se consideran de raza negra tuvieron una biodisponibilidad de ticagrelor que fue un 18% menor que los pacientes de raza blanca. En los estudios de farmacología clínica, la exposición ($C_{\text{máx}}$ y AUC) a ticagrelor en pacientes japoneses fue aproximadamente un 40% mayor (un 20% tras realizar los ajustes necesarios para tener en cuenta el peso corporal) que en los pacientes de raza blanca.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Se observó irritación gastrointestinal en varias especies animales a niveles de exposición clínicamente relevantes (ver sección 4.8).

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

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

Los estudios en ratas y conejos han mostrado toxicidad reproductiva, con un ligero descenso del aumento de peso materno y una reducción de la viabilidad neonatal y de peso al nacer, y retraso en el crecimiento. El ticagrelor produce ciclos irregulares (principalmente alargamiento del ciclo) en ratas hembra, pero no afectó a la fertilidad global en ratas macho y hembra. Los estudios farmacocinéticos llevados a cabo con ticagrelor radio-marcado han demostrado que el compuesto original y sus metabolitos se excretan en la leche de las ratas (ver sección 4.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo

Manitol (E421)
Fosfato dibásico de calcio
Estearato de magnesio (E470b)
Carboximetilalmidón sódico
Hidroxipropilcelulosa (E463)

Recubrimiento

Talco
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Polietilenglicol 400
Hipromelosa (E464)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

- Blister transparente de PVC-PVDC/Al (con símbolos de sol/luna) de 10 comprimidos en cajas de 60 comprimidos (6 blisters) y 180 comprimidos (18 blisters).
- Blister transparente de PVC-PVDC/Al calendario (con símbolos de sol/luna) de 14 comprimidos en cajas de 14 comprimidos (1 blister), 56 comprimidos (4 blisters) y 168 comprimidos (12 blisters).
- Blister transparente de dosis unitaria con lámina perforada de PVC-PVDC/Al de 10 comprimidos en cajas de 100x1 comprimidos (10 blisters).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
S-151 85
Södertälje
Suecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/655/001-006

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 03 diciembre 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

21 Noviembre 2013

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

19.Dic.2013(II/PRAC post PBRER)/21.Nov.2013 (QRD)