

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BRILINTA™ (ticagrelor), comprimidos recubiertos de 90 mg.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 90 mg de ticagrelor.

Véase la lista de excipientes en la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

BRILINTA está indicado para la prevención de episodios trombóticos (muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio y accidente vascular cerebral) en pacientes con síndromes coronarios agudos (SCA) – angina inestable o infarto de miocardio (IM) con o sin elevación del segmento ST – lo cual incluye a los pacientes que reciben un tratamiento médico y aquellos sometidos a angioplastia coronaria percutánea o a una intervención de revascularización coronaria por puenteo vascular.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con BRILINTA debe iniciarse con una dosis de carga única de 180 mg (dos comprimidos de 90 mg) y continuarse con una dosis de 90 mg dos veces al día.

A menos que exista una contraindicación específica, los pacientes tratados con BRILINTA también deben tomar diariamente ácido acetilsalicílico (AAS). Tras la dosis inicial de AAS, BRILINTA debe asociarse con una dosis de mantenimiento de AAS de 75 a 150 mg (véase la sección 5.1).

En los pacientes con síndromes coronarios agudos (SCA), la suspensión prematura de cualquier tratamiento antiplaquetario, incluido BRILINTA, podría aumentar el riesgo de muerte de origen cardiovascular o de infarto de miocardio debido a la enfermedad subyacente del paciente.

Deben evitarse las interrupciones del tratamiento. El paciente que haya omitido una dosis de BRILINTA deberá tomar el comprimido de 90 mg a la hora programada para la siguiente dosis.

Los médicos que deseen reemplazar el clopidogrel en un paciente por un tratamiento con BRILINTA deberán administrar la primera dosis de 90 mg de BRILINTA 24 horas después de la última dosis de clopidogrel (véase la sección 5.1).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BRILINTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 90 mg

Se recomienda administrar BRILINTA hasta por 12 meses a menos que la suspensión del tratamiento esté indicada por motivos clínicos (véase la sección 5.1).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario ajustar la dosis

Pacientes con insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal (véase la sección 5.2). Se carece de información sobre el tratamiento en pacientes sometidos a diálisis renal y, por tanto, Brilinta no se recomienda en estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. BRILINTA no se ha investigado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Su uso en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave está contraindicado (Ver sección 4.3 y 4.4 y 5.2).

Pacientes pediátricos:

No se ha demostrado la seguridad y la eficacia de BRILINTA en pacientes menores de 18 años en la indicación aprobada para adultos. No se dispone de datos (véanse las secciones 5.1 y 5.2).

Método de administración

Para uso oral.

Brilinta se puede administrar con o sin alimentos.

Para los pacientes que no pueden tragar el comprimido entero, los comprimidos de Brilinta pueden ser triturados hasta obtener un polvo fino y mezclados en medio vaso de agua y bebidos inmediatamente. El vaso debe ser enjuagado con medio vaso de agua adicional y el contenido debe ser bebido. La mezcla también puede administrarse a través de un tubo nasogástrico (CH8 o superior). Es importante limpiar el tubo nasogástrico con agua después de la administración de la mezcla.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al ticagrelor o a alguno de los excipientes listados en la sección 6.1.
- Hemorragia patológica activa.
- Antecedentes de hemorragia intracraneana. (Ver sección 4.8)
- Insuficiencia hepática moderada o grave. (Ver sección 4.2, 4.4 y 5.2)
- La administración concomitante de ticagrelor con inhibidores potentes de CYP3A4 (p.ej. ketoconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir y atazanavir)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BRILINTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 90 mg

está contraindicada, debido a que la coadministración 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 uso

Riesgo hemorrágico

En un estudio pivotal de fase 3 (PLATO [PLATelet Inhibition and Patient Outcomes], 18624 pacientes), los principales criterios de exclusión incluyeron un mayor riesgo de sangrado, trombocitopenia o anemia clínicamente importante, sangrado intracraneal previo, sangrado 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 mayor riesgo de hemorragia mayor sin cirugía de revascularización coronaria y también más generalmente en hemorragias que requieren atención médica, es decir, hemorragias de mayor o menor PLATO, pero no hemorragias fatales o potencialmente mortales (ver sección 4.8).

Al igual que sucede con otros antiagregantes plaquetarios, el uso de BRILINTA en pacientes con un riesgo hemorrágico elevado debe ponderarse frente a los beneficios esperados en materia de prevención de episodios trombóticos. Cuando exista una indicación clínica, BRILINTA debe usarse con precaución en los siguientes grupos de pacientes, teniendo en cuenta los aspectos descritos a continuación:

- Pacientes propensos a sufrir hemorragias (por ejemplo, por un traumatismo o una intervención quirúrgica recientes, por una hemorragia gastrointestinal activa o reciente o insuficiencia hepática moderada a severa). BRILINTA está contraindicado en pacientes con hemorragia patológica activa en aquellos con antecedentes de hemorragia intracraneana e insuficiencia hepática grave (Ver la sección 4.3).
- Pacientes tratados en forma concomitante con medicamentos que pueden aumentar el riesgo hemorrágico (por ejemplo, antiinflamatorios no esteroides [AINE], fibrinolíticos y/o anticoagulantes orales en las 24 horas previas a la administración de BRILINTA).

Dado que la coadministración de BRILINTA y desmopresina no redujo el tiempo de sangrado de referencia, es improbable que la desmopresina sea eficaz para tratar hemorragias clínicas. (Ver sección 4.5)

El tratamiento con antifibrinolíticos (ácido aminocaproico o ácido tranexámico) y/o con el factor VIIa recombinante puede aumentar la hemostasia. Una vez identificada y controlada la causa de la hemorragia, podrá reanudarse el tratamiento con BRILINTA.

Cirugía

- Antes de una intervención quirúrgica, el médico debe tomar en cuenta el perfil clínico de cada paciente para determinar el momento idóneo para suspender el tratamiento con BRILINTA, así como los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento antiplaquetario.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BRILINTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 90 mg

- Debido a la unión reversible de BRILINTA, el restablecimiento de la agregación plaquetaria es más rápido que con el clopidogrel. En el estudio OFFSET, la media de la inhibición de la agregación plaquetaria (IAP) conseguida con BRILINTA 72 horas después de la administración fue comparable a la observada 120 horas después de la administración del clopidogrel. La desaparición más rápida del efecto podría predecir una reducción del riesgo de complicaciones hemorrágicas, por ejemplo en los cuadros en los que es preciso interrumpir temporalmente el tratamiento antiplaquetario debido a una intervención quirúrgica o un traumatismo.
- En los pacientes del estudio PLATO sometidos a una intervención de revascularización coronaria, BRILINTA presentó una tasa similar de hemorragia mayor en comparación a clopidogrel en cada uno de los días posteriores a la suspensión del tratamiento, salvo en el Día 1 en el que la incidencia de hemorragia mayor fue más alta con BRILINTA.
- Si se ha programado una cirugía y si no se desea el efecto antiplaquetario, el tratamiento con BRILINTA debe suspenderse 7 días antes de la intervención (Ver sección 5.1).

Pacientes con accidente cerebrovascular isquémico previo

Los pacientes con SCA con ictus isquémico previo pueden ser tratados con BRILINTA durante un período de hasta 12 meses (estudio PLATO).

En PEGASUS, no se incluyeron pacientes con antecedentes de infarto de miocardio con ictus isquémico previo. Por lo tanto, en ausencia de datos, se recomienda precaución para el tratamiento más allá de un año.

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada

Existe poca experiencia con BRILINTA en pacientes con insuficiencia hepática moderada, por lo que se recomienda precaución en estos pacientes. El uso de BRILINTA está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2).

Pacientes con un riesgo elevado de episodios bradicárdicos

A raíz de la observación de asistolias ventriculares generalmente asintomáticas en un estudio clínico anterior, el estudio principal PLATO que evaluó la seguridad y la eficacia de BRILINTA excluyó a los pacientes con un riesgo elevado de episodios bradicárdicos (por ejemplo, pacientes sin marcapasos con síndrome de disfunción del nodo sinusal, bloqueo auriculoventricular de grado 2 ó 3 o síncope asociado con bradicardia). En consecuencia, dada la experiencia clínica limitada, se recomienda precaución en estos pacientes (Ver sección 5.1).

Además, debe tenerse precaución al administrar Brilinta concomitantemente con medicamentos conocidos por inducir 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BRILINTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 90 mg

medicamentos conocidos por inducir bradicardia (por ejemplo, 96% beta-bloqueadores beta, 33% diltiazem y verapamilo y 4% digoxina) (ver sección 4.5).

Durante el subestudio Holter en PLATO, más pacientes tuvieron pausas ventriculares > 3 segundos con ticagrelor que con clopidogrel durante la fase aguda de su 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 total durante la fase aguda de SCA, pero no en un mes con ticagrelor o en comparación con clopidogrel. No hubo consecuencias clínicas adversas asociadas con este desequilibrio (incluyendo síncope o marcapasos) en esta población de pacientes (ver sección 5.1).

Disnea

Se ha notificado disnea con BRILINTA, generalmente de intensidad leve a moderada y que ha remitido sin necesidad de suspender el tratamiento, en alrededor del 13.8% de los pacientes (véase la sección 4.8). Los pacientes con asma/EPOC pueden tener un mayor riesgo absoluto de experimentar disnea con Brilinta (ver sección 4.8). Ticagrelor debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de asma y/o EPOC.

Aún no se ha dilucidado el mecanismo subyacente. En caso de aparición de disnea, prolongación o empeoramiento de una ya existente, se justifica una investigación completa y, si el paciente no tolera el tratamiento con BRILINTA, éste debe suspenderse.

Elevaciones de creatinina

Los niveles de creatinina pueden aumentar durante el tratamiento con Brilinta (ver sección 4.8). El mecanismo no ha sido aclarado. La función renal debe comprobarse después de un mes y posteriormente de acuerdo con la práctica médica rutinaria, prestando especial atención a los pacientes ≥ 75 años, a los pacientes con insuficiencia renal moderada/grave y aquellos que reciben tratamiento concomitante con un ARB.

Aumento del ácido úrico

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

Otros

Dado que en el estudio PLATO se observó una relación entre la dosis de mantenimiento de AAS y la eficacia relativa del ticagrelor con respecto al clopidogrel, no se recomienda co-administrar ticagrelor con dosis de mantenimiento de AAS elevadas (> 300 mg) (Ver sección 5.1).

Debe evitarse la coadministración de BRILINTA con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, claritromicina, nefazadona, ritonavir y atazanavir) está contraindicado (Ver sección 4.3 y 4.5). La coadministración puede llevar a un aumento substancial en la exposición de BRILINTA. (Ver sección 4.5).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BRILINTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 90 mg

No se recomienda la coadministración de ticagrelor con inductores fuertes de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina y fenobarbital), ya que la coadministración puede conducir a una disminución de la exposición y la eficacia del ticagrelor (ver sección 4.5).

No se recomienda la coadministración de Brilinta con sustratos de CYP3A4 con margen terapéutico estrecho (es decir, alcaloides de cisaprida y ergot), ya que el ticagrelor puede aumentar la exposición a estos medicamentos (ver sección 4.5). No se recomienda el uso concomitante de Brilinta con dosis de simvastatina o lovastatina mayores de 40 mg (ver sección 4.5).

Se recomienda una estrecha monitorización clínica y de laboratorio cuando se administre digoxina concomitantemente con Brilinta (ver sección 4.5).

No se dispone de datos sobre el uso concomitante de Brilinta con verapamilo y quinidina, fármacos que son inhibidores potentes de la glicoproteína-P (P-gp) e inhibidores moderados de la CYP3A4 que pueden aumentar la exposición al ticagrelor. Si la asociación no puede ser evitada, su uso concomitante debe realizarse con precaución (ver sección 4.5).

Suspensión del tratamiento

Los pacientes que deben suspender el tratamiento con BRILINTA corren un mayor riesgo de sufrir accidentes cardíacos. Debe evitarse la suspensión prematura del tratamiento. Si es preciso interrumpir temporalmente el tratamiento con BRILINTA a raíz de una reacción adversa, debe reanudarse a la brevedad posible cuando los beneficios esperados superen los riesgos asociados con la reacción adversa o una vez que se haya resuelto la reacción adversa (Ver sección 4.2).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El ticagrelor es principalmente un sustrato y un inhibidor suave del CYP3A4. Ticagrelor es también un sustrato y un inhibidor débil de glicoproteína-P (P-gp) y puede aumentar la exposición de sustratos de P-gp.

Efectos de otros medicamentos sobre BRILINTA

Fármacos metabolizados por CYP3A4

Inhibidores de CYP3A4

- Inhibidores fuertes

Ketoconazol (potente inhibidor de la CYP3A4). La coadministración del ketoconazol con el ticagrelor produjo aumentos de 2.4 veces de la concentración plasmática máxima (C_{max}) del ticagrelor y de 7.3 veces de su área bajo la curva de concentraciones

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BRILINTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 90 mg

plasmáticas en función del tiempo (ABC). La C_{max} y el ABC del metabolito activo disminuyeron un 89% y un 56%, respectivamente.

Otros inhibidores potentes de la CYP3A4 (claritromicina, nefazodona, ritonavir y atazanavir) tendrán efectos similares, por lo cual su uso concomitante con BRILINTA está contraindicado (Ver sección 4.3 y 4.4).

- Inhibidores moderados

Diltiazem (inhibidor moderado de la CYP3A4). La coadministración del diltiazem con el ticagrelor produjo aumentos del 69% y del 174%, de la C_{max} y el ABC del ticagrelor, respectivamente, así como una disminución del 38% de la C_{max} del metabolito activo, sin alterar su ABC. El ticagrelor no tuvo ningún efecto en las concentraciones plasmáticas del diltiazem. BRILINTA también puede coadministrarse con otros inhibidores moderados de la CYP3A4 (por ejemplo, amprenavir, aprepitant, eritromicina, fluconazol y verapamilo).

Inductores de CYP3A4

- **Rifampicina y otros inductores de la CYP3A4**

La coadministración de la rifampicina con el ticagrelor disminuyó un 73% la C_{max} del ticagrelor y un 86% su ABC. La C_{max} del metabolito activo no varió y su ABC disminuyó un 46%. Se prevé que otros inductores de la CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina y fenobarbital) también reducirán la exposición al ticagrelor y quizás la eficacia de BRILINTA.

Ciclosporina (PgP e inhibidor de CYP3A)

La co-administración de ciclosporina (600 mg) con ticagrelor aumenta la $C_{máx}$ y ABC de ticagrelor es igual a 2.3 veces y 2.8 veces, respectivamente. El ABC del metabolito activo fue aumentado en un 32% y $C_{máx}$ disminuyó en un 15% en presencia de ciclosporina. No hubo efecto del ticagrelor en los niveles sanguíneos de ciclosporina.

Otros

Los estudios sobre interacciones farmacológicas clínicas mostraron que la coadministración del ticagrelor con la heparina, la enoxaparina y el ácido acetilsalicílico no tuvo ningún efecto en las concentraciones plasmáticas del ticagrelor ni en las de su metabolito activo. La coadministración del ticagrelor con la heparina no tuvo ningún efecto en la heparina, según las determinaciones del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y del tiempo de coagulación activado (TCA). La coadministración del ticagrelor con la enoxaparina no tuvo ningún efecto en la enoxaparina según la determinación del factor Xa.

Si están clínicamente indicados, los medicamentos que alteren la hemostasis deberían ser usados con precaución en combinación con BRILINTA. (Ver sección 4.4)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BRILINTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 90 mg

Se observó un aumento de 2 veces de la exposición al ticagrelor tras el consumo diario de grandes cantidades de jugo de pomelo (3 x 200 ml). No se espera que esta magnitud de aumento de la exposición sea clínicamente relevante para la mayoría de los pacientes.

Efectos de BRILINTA en otros medicamentos

Fármacos metabolizados por la forma CYP3A4

- **Simvastatina.** La coadministración del ticagrelor con la simvastatina aumentó un 81% la C_{max} de la simvastatina y un 56% su ABC, y aumentó un 64% la C_{max} del metabolito ácido de la simvastatina y un 52% su ABC, con aumentos individuales de 2 a 3 veces. Se recomienda tener en cuenta la posible importancia clínica de la magnitud y amplitud de estos cambios de exposición en pacientes que requieren dosis superiores a 40 mg de simvastatina. La simvastatina no tuvo ningún efecto en las concentraciones plasmáticas del ticagrelor. BRILINTA puede ejercer un efecto similar en la lovastatina, pero no se prevén efectos de importancia clínica en otras estatinas. No se recomienda el uso concomitante de BRILINTA con dosis de simvastatina o lovastatina mayores a 40mg. (Ver Sección 4.4)
- **Atorvastatina.** La coadministración de la atorvastatina con el ticagrelor aumentó un 23% la C_{max} de la atorvastatina (ácido) y un 36% su ABC. Se observaron aumentos similares del ABC y la C_{max} de todos los metabolitos ácidos de la atorvastatina. Se considera, sin embargo, que tales aumentos carecen de importancia clínica.

Ticagrelor es un inhibidor suave de CYP3A4. No se recomienda la coadministración de Brilinta y sustratos de CYP3A4 con margen terapéutico estrecho (es decir, alcaloides de cisaprida o ergot), ya que el ticagrelor puede aumentar la exposición a estos medicamentos (ver sección 4.4).

Fármacos metabolizados por la forma CYP2C9

- **Tolbutamida.** La coadministración del ticagrelor con la tolbutamida no modificó las concentraciones plasmáticas de ninguno de los dos fármacos, lo cual indica que el ticagrelor no inhibe la CYP2C9 y que es improbable que altere el metabolismo mediado por la CYP2C9 de fármacos como la warfarina y la tolbutamida.

Anticonceptivos orales

La coadministración del ticagrelor con la asociación de levonorgestrel y etinilestradiol aumentó aproximadamente un 20% la exposición al etinilestradiol, pero no modificó la farmacocinética del levonorgestrel. No se prevén efectos de importancia clínica en la eficacia del anticonceptivo oral tras la coadministración de BRILINTA con la asociación de levonorgestrel y etinilestradiol.

Sustratos de glicoproteína-P (Incluyendo digoxina, ciclosporina)

La coadministración del ticagrelor aumentó un 75% la C_{max} de la digoxina y un 28% su ABC. Los niveles medios de digoxina se incrementaron aproximadamente un 30% con la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BRILINTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 90 mg

coadministración de ticagrelor con algunos aumentos máximos individuales hasta 2 veces. En presencia de digoxina, la C_{max} y el AUC del ticagrelor y su metabolito activo no se vieron afectados. En consecuencia, se recomienda una supervisión clínica y de laboratorio adecuada al coadministrar BRILINTA con fármacos dependientes de la gp-P con un estrecho margen terapéutico, por ejemplo, la digoxina.

Otros tratamientos concomitantes

Debido a las observaciones de la mayoría de las pausas ventriculares asintomáticas y bradicardia, se debe tener precaución al administrar Brilinta concomitantemente con medicamentos conocidos por inducir bradicardia (ver sección 4.4). 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 conocidos por inducir bradicardia (por ejemplo, 96% de bloqueadores beta, 33% de diltiazem y verapamil y 4% de digoxina).

En los estudios clínicos, BRILINTA se administró frecuentemente con distintos medicamentos necesarios para tratar afecciones concomitantes tales como ácido acetilsalicílico, heparina, heparina de bajo peso molecular, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa por vía intravenosa, inhibidores de la bomba de protones, estatinas, betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de los receptores de angiotensina. Dichos estudios no revelaron interacciones adversas de importancia clínica.

La coadministración de Brilinta con heparina, enoxaparina o desmopresina no tuvo efecto sobre el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), el tiempo de coagulación activado (TCA) o los ensayos de factor Xa. Sin embargo, debido a posibles interacciones farmacodinámicas, se debe tener precaución con la administración concomitante de Brilinta con medicamentos que se sabe que alteran la hemostasia (ver sección 4.4).

Debido a los informes de anomalías de sangrado cutáneo con ISRS (por ejemplo, paroxetina, sertralina y citalopram), se recomienda precaución cuando se administran ISRS con Brilinta ya que esto puede aumentar el riesgo de sangrado.

4.6 Embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben usar algún método anticonceptivo adecuado para evitar el embarazo durante el tratamiento con Brilinta.

Embarazo

No se han realizado estudios clínicos durante el embarazo o la lactancia. Existe información clínica limitada sobre la exposición a BRILINTA durante el embarazo.

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos durante la gestación, el desarrollo embrionario y fetal, el parto o el desarrollo posnatal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BRILINTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 90 mg

Dado que los estudios sobre la reproducción en animales no siempre permiten pronosticar la respuesta humana, ticagrelor debe ser utilizado durante el embarazo solo si el beneficio potencial a la madre justifica algún riesgo potencial para el feto.

Lactancia

No se sabe si este medicamento pasa a la leche materna. Los estudios en ratas demostraron que el ticagrelor y sus metabolitos activos se excretan a la leche. Por lo tanto, no se recomienda usar BRILINTA durante la lactancia.

Se debe tomar la decisión de suspender la lactancia materna o discontinuar o abstenerse de la terapia con Brilinta teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Fertilidad

Ticagrelor no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad de animales machos o hembras (ver sección 5.3)

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos de BRILINTA en la capacidad para conducir y usar máquinas. BRILINTA no influye, o sólo en un grado insignificante, en dicha capacidad. Durante el tratamiento con Brilinta se han notificado reacciones de mareo y confusión. En consecuencia, los pacientes que padecen estos síntomas deben ser prudentes al conducir o usar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de Brilinta® se ha evaluado en dos grandes ensayos de resultados de fase III (PLATO y PEGASUS) que incluyeron a más de 39.000 pacientes. Las reacciones adversas relevantes observadas en estos estudios se analizan a continuación.

La seguridad de BRILINTA en pacientes con síndromes coronarios agudos (angina inestable, infarto de miocardio con o sin elevación del segmento ST) se evaluó en el estudio PLATO que comparó pacientes tratados con BRILINTA 90 mg dos veces al día con el clopidogrel 75 mg una vez al día, ambos asociados con ácido acetilsalicílico (AAS) y otros tratamientos convencionales. La duración media del tratamiento con BRILINTA fue de 277 días. En PLATO, los pacientes con BRILINTA tuvieron una mayor incidencia de interrupción debido a eventos adversos que el clopidogrel (7,4% frente a 5,4%).

La seguridad de Brilinta en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (MI ocurrido hace al menos un año) y alto riesgo de desarrollar un evento trombotico se evaluó en el estudio PEGASUS, que comparó pacientes tratados con Brilinta® 60 mg dos veces al día o 90 mg dos veces al día combinado con AAS a la terapia de AAS solo y con otras terapias estándar. La duración media del tratamiento con BRILINTA 60 mg fue de 29,4 meses. En PEGASUS, los pacientes con BRILINTA tuvieron una mayor incidencia de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BRILINTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 90 mg

descontinuación debido a eventos adversos en comparación con el tratamiento con solo AAS (16,1% para ticagrelor 60 mg con AAS versus 8,5% para AAS solo).

Las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con el ticagrelor consistieron en sangramiento y disnea.

Listado de reacciones adversas

Las reacciones adversas derivadas de los estudios clínicos con Brilinta se clasifican por clase de sistema u órgano del MedDRA y por categoría de frecuencia determinada en los estudios PEGASUS y PLATO en la tabla 1. Dentro de cada categoría de sistema/órgano y frecuencia, las reacciones adversas han sido ordenadas de manera decreciente en severidad. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia desconocida (no se puede estimar con la información disponible).

Tabla 1. Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos.

Sistema u órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)			Sangramiento tumoral ^b	
Desordenes sanguíneos y linfáticos	Trastornos de coagulación ^c			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperuricemia ^a	Gota		
Trastornos psiquiátricos			Confusión	
Trastornos del sistema nervioso		Mareo, síncope	Hemorragia intracraneana	
Trastornos oculares			Hemorragia ocular ^d	
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	Hemorragia en oídos	
Desórdenes vasculares		Hipotensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Sangramiento del sistema respiratorio ^e		
Trastornos gastrointestinales		Hemorragia gastrointestinal ^f , diarrea, náuseas	Hemorragia retroperitoneal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Hemorragia subcutánea o dérmica ^g , prurito		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BRILINTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 90 mg

Sistema u órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Tejido conectivo musculoesquelético y huesos			Sangramiento muscular ^h	
Trastornos renales y urinarios		Hemorragia urinaria ⁱ		
Trastornos del sistema reproductivo y mamas			Sangramiento en sistema reproductivo ^j	
Exploraciones complementarias		Elevación de la creatininemia ^a		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Hemorragia posterior a un procedimiento terapéutico, Sangramiento traumático ^k		

^a Las frecuencias derivadas de observaciones de laboratorio (aumento del ácido úrico a > LSN desde la línea base por debajo o dentro del rango de referencia. Aumentos de creatinina > 50% desde el valor inicial) sin frecuencia bruta derivada de informes de eventos.

^b Sangrado de cáncer de vejiga, cáncer gástrico, cáncer de colon.

^c Aumento de la tendencia a tener moretones, hematomas espontáneos, diátesis hemorrágica.

^d Hemorragia conjuntival, de la retina, intraocular.

^e Epistaxis, hemoptisis.

^f Sangrado gingival, hemorragia rectal, hemorragia de úlcera gástrica.

^g Equimosis, hemorragias de la piel, petequias.

^h Hemartrosis, hemorragia muscular.

ⁱ Hematuria, cistitis hemorrágica.

^j Hemorragia vaginal, haematospermia, hemorragia posmenopáusica.

^k Contusión, hematoma traumática, hemorragia traumática.

Experiencia Post-comercialización.

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso de BRILINTA después de su aprobación.

Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de un tamaño desconocido, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia.

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema (ver sección 4.3).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Erupción cutánea

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hallazgos hemorrágicos en PLATO

El resultado general de los episodios hemorrágicos en el estudio PLATO se muestran en la Tabla 2.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BRILINTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 90 mg

Tabla 2. Análisis de los eventos hemorrágicos generales, estimación de Kaplan-Meier de las tasas de sangrado por tratamiento a los 12 meses (PLATO).

Variables de Seguridad	BRILINTA 90 mg dos veces al día N = 9235		Clopidogrel 75 mg una vez al día N = 9186	Valor-p
	KM%	Razón de Riesgo (95% IC)	KM%	
Categorías de sangrado definidas por PLATO				
Variable principal de seguridad Hemorragias abundantes en total	11.6	1.04 (0.95, 1.13)	11.2	0.4336
Variables secundarias Hemorragias mortales o potencialmente mortales	5.8	1.03 (0.90, 1.16)	5.8	0.6988
Combinación de hemorragias abundantes en total y hemorragias menores	16.1	1.11 (1.03, 1.20)	14.6	0.0084
Hemorragias abundantes no asociadas con una intervención de revascularización coronaria	4.5	1.19 (1.02, 1.38)	3.8	0.0264
Hemorragias abundantes sin relación con algún procedimiento	3.1	1.31 (1.08, 1.60)	2.3	0.0058
Hemorragias abundantes o menores sin relación con algún procedimiento	5.9	1.39 (1.21, 1.60)	4.3	<0.0001
Categorías de hemorragia según la escala TIMI				
Hemorragias abundantes según la escala TIMI	7.9	1.03 (0.93, 1.15)	7.7	0.5669

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BRILINTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 90 mg

Hemorragias abundantes o menores según la escala TIMI	11.4	1.05 (0.96, 1.15)	10.9	0.3272
---	------	----------------------	------	--------

Definiciones de categorías de sangrado

“Hemorragia abundante mortal o potencialmente mortal”: Hemorragia mortal, hemorragia intracraneana o intrapericárdica con taponamiento cardíaco; shock hipovolémico; hipotensión grave que requiere la administración de fármacos presores/inotrópicos o una intervención quirúrgica; hemorragia aparente con una disminución de la hemoglobina de más de 50 g/L; transfusión de 4 o más unidades de glóbulos rojos.

“Otro tipo de hemorragia abundante”: Hemorragia que produce una incapacidad importante; hemorragia aparente con una disminución de la hemoglobina de 30 a 50 g/L; transfusión de 2 ó 3 unidades de glóbulos rojos.

“Hemorragia menor”: Hemorragia que requiere una intervención médica para detenerla o tratarla.

“Hemorragia mínima”: Hemorragia clínicamente aparente con una disminución de la hemoglobina de 30 a 50 g/L

En el estudio PLATO no hubo una diferencia significativa entre BRILINTA y el clopidogrel en cuanto al tiempo hasta la primera reacción de la categoría “Hemorragias abundantes en total” según la definición del estudio PLATO. En el estudio se notificaron pocas reacciones hemorrágicas mortales: 20 (0.2%) con BRILINTA 90 mg dos veces al día y 23 (0.3%) con el clopidogrel 75 mg una vez al día. Tras incluir las hemorragias menores, la incidencia de reacciones hemorrágicas abundantes y menores combinadas según la definición del estudio PLATO fue significativamente mayor con BRILINTA que con el clopidogrel. No se observó una diferencia significativa entre BRILINTA y el clopidogrel en lo que se refiere a la incidencia total de reacciones hemorrágicas según la escala TIMI.

Hemorragias relacionadas con una intervención de revascularización coronaria: En el estudio PLATO, 1584 pacientes (12%) se sometieron a una intervención de revascularización coronaria por puenteo vascular. La incidencia de hemorragia abundante mortal o potencialmente mortal fue de aproximadamente el 42% en ambos grupos de tratamiento. No hubo ninguna diferencia entre los grupos. Las hemorragias mortales ocurrieron en 6 pacientes de cada grupo.

Hemorragias sin relación con una intervención de revascularización coronaria: No hubo ninguna diferencia entre los grupos en cuanto a las hemorragias abundantes mortales o potencialmente mortales sin relación con una intervención de revascularización coronaria según la definición del estudio PLATO, pero las “hemorragias abundantes en total” según la definición del estudio PLATO, las “hemorragias abundantes según la escala TIMI” y las “hemorragias abundantes + menores según la escala TIMI” fueron más frecuentes con BRILINTA.

Del mismo modo, al eliminar todos los procedimientos relacionados con sangrado, se produjo más sangrado con ticagrelor que con clopidogrel (Tabla 2). La interrupción del tratamiento por sangrado no asociado a procedimiento, fue más frecuente en el ticagrelor (2,9%) que en el clopidogrel (1,2%, $p < 0,001$).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BRILINTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 90 mg

La edad, el sexo, el peso, la etnia, la región geográfica, las condiciones concurrentes, la terapia concomitante y la historia clínica, incluyendo un accidente cerebrovascular previo o un ataque isquémico transitorio, no predijeron reacciones hemorrágicas abundantes definidas según el estudio PLATO, ya sea global o no asociado a procedimiento. Por lo tanto, ningún grupo en particular fue identificado en riesgo de ningún subconjunto de sangrado.

Hemorragia intracraneal: Hubo más hemorragias intracraneales no asociadas a procedimientos con ticagrelor (n=27 sangrados en 26 pacientes, 0,3%) que con clopidogrel (n=14 sangrados, 0,2%), de los cuales 11 sangrados con ticagrelor y 1 con clopidogrel fueron mortales. No hubo diferencias en el total de hemorragias fatales. El porcentaje de hemorragia intracraneal fue bajo en ambos grupos de tratamiento dada la comorbilidad significativa y los factores de riesgo cardiovascular de la población estudiada.

Hallazgos hemorrágicos en PEGASUS

El resultado general de los episodios hemorrágicos en el estudio PEGASUS se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Análisis de los eventos hemorrágicos generales, estimación de Kaplan-Meier de las tasas de sangrado por tratamiento a los 36 meses (PEGASUS).

Variables de Seguridad	BRILINTA 60 mg dos veces al día con AAS N = 6958		AAS sola N = 6996	Valor-p
	KM%	Razón de Riesgo (95% IC)	KM%	
Categorías de sangrado definidas por TIMI				
Hemorragias abundantes	2.3	2.32 (1.68, 3.21)	1.1	<0.0001
Hemorragias mortales	0.3	1.00 (0.44, 2.27)	0.3	1.0000
Hemorragias intracraneales	0.6	1.33 (0.77, 2.31)	0.5	0.3130
Otras hemorragias abundantes	1.6	3.61 (2.31, 5.65)	0.5	<0.0001
Hemorragias abundantes o menores	3.4	2.54 (1.93, 3.35)	1.4	<0.0001
Hemorragias abundantes o menores o que requieren atención médica	16.6	2.64 (2.35, 2.97)	7.0	<0.0001
Categorías de sangrado definidas por PLATO				

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BRILINTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 90 mg

Hemorragias abundantes	3.5	2.57 (1.95, 3.37)	1.4	<0.0001
Hemorragias mortales o potencialmente mortales	2.4	2.38 (1.73, 3.26)	1.1	<0.0001
Otras Hemorragias abundantes	1.1	3.37 (1.95, 5.83)	0.3	<0.0001
Hemorragias abundantes o menores	15.2	2.71 (2.40, 3.08)	6.2	<0.0001

Definiciones de categorías de sangrado:

“Hemorragia abundante - TIMI”: Hemorragia mortal, alguna hemorragia intracraneana; signos clínicamente manifiestos de hemorragia asociada con una disminución de la hemoglobina (Hgb) \geq 50 g/L o cuando la Hgb no está disponible, una disminución del hematocrito (Hct) del 15%.

“Mortal - TIMI”: Un evento hemorrágico que conduce directamente a la muerte dentro de 7 días.

“Otro tipo de hemorragia abundante - TIMI”: Hemorragia abundante definida por TIMI, no mortal, no intracraneana.

“Hemorragia menor - TIMI”: Disminución de hemoglobina clínicamente aparente de 30 a 50 g/L

“Hemorragia que requiere atención médica - TIMI”: Requiere intervención; conduce a la hospitalización; requiere evaluación.

“Hemorragia abundante mortal o potencialmente mortal - PLATO”: Hemorragia mortal, hemorragia intracraneana o intrapericárdica con taponamiento cardíaco; shock hipovolémico; hipotensión grave que requiere la administración de fármacos presores/inotrópicos o una intervención quirúrgica; hemorragia aparente con una disminución de la hemoglobina de más de 50 g/L; transfusión de 4 o más unidades de glóbulos rojos.

“Otro tipo de hemorragia abundante - PLATO”: Hemorragia que produce una incapacidad importante; hemorragia aparente con una disminución de la hemoglobina de 30 a 50 g/L; transfusión de 2 ó 3 unidades de glóbulos rojos.

“Hemorragia menor - PLATO”: Hemorragia que requiere una intervención médica para detenerla o tratarla.

En el estudio PEGASUS, la “hemorragia abundante – TIMI” de BRILINTA 60 mg dos veces al día fue mayor que con AAS solo. No se observó un aumento del riesgo de hemorragia para la hemorragia mortal y solo se observó un aumento menor en las hemorragias intracraneales, en comparación con el tratamiento con AAS solo. Hubo pocos eventos hemorrágicos fatales en el estudio, 11 (0,3%) para BRILINTA 60 mg y 12 (0,3%) para AAS solo. El mayor riesgo observado de “hemorragia abundante – TIMI” con BRILINTA 60 mg se debió principalmente a una mayor frecuencia de “otras hemorragias abundantes – TIMI”, impulsadas por eventos en la clasificación gastrointestinal.

Se observaron aumento de los patrones de “hemorragia abundante – TIMI” para las categorías “hemorragia abundante o menor – TIMI” y “hemorragia abundante o menor – definidas según PLATO (ver tabla 3). La interrupción del tratamiento por hemorragia fue más frecuente con BRILINTA 60 mg en comparación con el tratamiento con solo AAS (6,2% y 1,5%, respectivamente). La mayoría de estos sangrados fueron de menor gravedad (clasificados como “requiere atención médica – TIMI”, por ejemplo, epistaxis, contusiones y hematomas).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BRILINTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 90 mg

El perfil de hemorragia de BRILINTA 60 mg fue consistente en múltiples subgrupos predefinidos (por ejemplo, por edad, sexo, peso, raza, región geográfica, condiciones concurrentes, terapia concomitante e historial médico) para episodios de “hemorragia abundante – TIMI”, “hemorragia abundante o menor – TIMI”, y “hemorragia abundante definidos por PLATO.

Hemorragia intracraneal: Se informó de ICHs espontáneas en tasas similares para tratamiento con BRILINTA 60 mg y solo AAS (n=13, 0,2% en ambos grupos de tratamiento). Las hemorragias intracraneales traumáticas y asociadas a procedimientos mostraron un aumento menor con el tratamiento con BRILINTA 60 mg (n = 15, 0,2%) en comparación con el tratamiento con solo AAS (n = 10, 0,1%). Hubo 6 hemorragias intracraneales mortales con BRILINTA 60 mg y 5 hemorragias intracraneales mortales con terapia de solo AAS. La incidencia de hemorragia intracraneal fue baja en ambos grupos de tratamiento dada la comorbilidad significativa y los factores de riesgo cardiovascular de la población estudiada.

Disnea

En el estudio PLATO, la incidencia de reacciones adversas (RA) de disnea fue del 13.8% en el grupo del ticagrelor 90 mg dos veces al día y del 7.8% en pacientes con 75 mg una vez al día de clopidogrel. La mayoría de las RA de disnea fueron de intensidad leve a moderada y en la mayoría de los casos resueltos sin necesidad de interrumpir el tratamiento. La disnea se observó generalmente durante la fase inicial del tratamiento. El 87% de los pacientes tratados con BRILINTA que presentaron disnea sufrieron un solo episodio. RA serias de disnea se reportaron en el 0.7 % de pacientes con ticagrelor y 0.4% con clopidogrel. Los pacientes que presentaron disnea tendieron a ser de edad más avanzada y a padecer con mayor frecuencia disnea, ICC, EPOC o asma antes del estudio. Los resultados del estudio PLATO no indican que la mayor frecuencia de disnea con BRILINTA se deba a la aparición o al empeoramiento de una cardiopatía o neumopatía

No hubo indicación alguna de que BRILINTA presentara algún efecto adverso sobre la función pulmonar. (véase la sección 4.4).

En el estudio PEGASUS se reportó disnea en el 14,2% de los pacientes que tomaron BRILINTA 60 mg dos veces al día y en el 5,5% de los pacientes que tomaron solo AAS. Así como en el estudio PLATO, la mayoría de la disnea notificada fue de intensidad leve a moderada (ver sección 4.4).

Investigaciones

Elevación de creatinina: En el estudio PLATO, la creatininemia aumentó más de un 30% en el 25.5% de los pacientes tratados con BRILINTA frente al 21.3% de aquellos tratados con el clopidogrel y más de un 50% en 8.3% de los pacientes tratados con BRILINTA frente al 6.7% de aquellos tratados con el clopidogrel. Las elevaciones de creatinina > 50% fueron más pronunciadas en pacientes mayores de 75 años (ticagrelor 13,6% versus clopidogrel 8,8%), en pacientes con insuficiencia renal grave inicial (ticagrelor 17,8% versus clopidogrel 12,5%) y en pacientes tratados con ARB ticagrelor 11,2% versus

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BRILINTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 90 mg

clopidogrel 7,1%). Dentro de estos subgrupos, los eventos adversos graves relacionados con el riñón y los eventos adversos que condujeron a la suspensión del medicamento del estudio fueron similares entre los grupos de tratamiento. La totalidad de los eventos adversos renales informados fueron del 4,9% para el ticagrelor frente al 3,8% para el clopidogrel, sin embargo, un porcentaje similar de pacientes informó eventos considerados por los investigadores como causalmente relacionados con el tratamiento; 54 (0,6%) para el ticagrelor y 43 (0,5%) para el clopidogrel.

Elevaciones del ácido úrico: En el estudio PLATO, la concentración sérica de ácido úrico aumentó por encima del límite superior normal en el 22% de los pacientes tratados con BRILINTA frente al 13% de aquellos que recibieron el clopidogrel. La concentración sérica media de ácido úrico aumentó aproximadamente un 15% con BRILINTA frente a un 7.5% aproximadamente con el clopidogrel, y después de que el tratamiento se detuvo, disminuyó a aproximadamente 7% con ticagrelor pero no se observó disminución con clopidogrel. Los eventos adversos de hiperuricemia notificados fueron del 0,5% para el ticagrelor frente al 0,2% para el clopidogrel. De estos eventos adversos, 0,05% para ticagrelor frente a 0,02% para clopidogrel, fueron considerados causalmente relacionados por los investigadores. Para la artritis gotosa, los eventos adversos notificados fueron de 0,2% para ticagrelor frente a 0,1% para clopidogrel; ninguno de estos eventos adversos fueron evaluados como causalmente relacionados por los investigadores.

Informe de efectos secundarios

Si presenta algún efecto secundario, informe a su médico, químico-farmacéutico o enfermera. Esto incluye cualquier posible efecto secundario no mencionado en este inserto. También puede informar directamente los efectos secundarios a través del correo electrónico: farmacovigilanciachile@astrazeneca.com.

4.9 Sobredosis

No se conoce actualmente ningún antídoto capaz de revertir los efectos de BRILINTA y no se espera poder dializarlo (véase la sección 4.4). Para tratar una sobredosis conviene seguir la práctica médica convencional aplicable localmente. El efecto previsible de una sobredosis de BRILINTA es una prolongación de la duración del riesgo hemorrágico asociado con la inhibición de la agregación plaquetaria. En caso de hemorragia deben tomarse medidas de apoyo adecuadas.

Las dosis únicas de ticagrelor de hasta 900 mg son bien toleradas. La toxicidad gastrointestinal limitó la dosis en un estudio sobre dosis únicas crecientes. Las otras reacciones adversas de importancia clínica que pueden producirse tras una sobredosis incluyen disnea y asistolias.

En caso de sobredosis deben vigilarse estos efectos adversos potenciales y considerarse la posibilidad de instaurar una supervisión del ECG.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico (código ATC):

Grupo farmacéutico: B01AC24.

Código ATC: Inhibidor de agregación plaquetaria excluyendo heparina.

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción:

El principio activo de BRILINTA es el ticagrelor, miembro de la clase química de las ciclopentiltiazolopirimidinas (CPTP), el cual es un antagonista selectivo y con unión reversible a los receptores de difosfato de adenosina (ADP). El ticagrelor actúa en el receptor P2Y₁₂ de ADP y es capaz de impedir la activación y la agregación plaquetarias mediadas por el ADP. El ticagrelor se administra por vía oral y tiene una interacción reversible con el receptor P2Y₁₂ de ADP plaquetario. El ticagrelor no ejerce ninguna interacción en el sitio de unión del ADP en sí, pero su interacción con el receptor P2Y₁₂ de ADP plaquetario bloquea la transducción de señales.

Dado que las plaquetas participan en la iniciación y/o evolución de las complicaciones trombóticas de la enfermedad aterosclerótica, se ha demostrado que la inhibición de la función plaquetaria reduce el riesgo de eventos cardiovasculares tales como muerte CV, IM o ictus.

El ticagrelor tiene un mecanismo de acción adicional, aumentando los niveles endógenos locales de adenosina mediante la inhibición del transportador de nucleósidos equilibrador-1 (ENT-1). La adenosina se forma localmente en sitios de hipoxia y daño tisular a través de la degradación de la liberación de adenosina tri-fosfato y adenosina difosfato (ATP y ADP).

Dado que la degradación de la adenosina está esencialmente restringida al espacio intracelular, la inhibición de ENT-1 por ticagrelor prolonga la vida media de la adenosina y de este modo aumenta su concentración extracelular local proporcionando respuestas locales de adenosina mejoradas. El ticagrelor no tiene efecto clínicamente significativo sobre los receptores de adenosina (A₁, A_{2A}, A_{2B}, A₃) y no se metaboliza en adenosina. Se ha documentado que la adenosina tiene una serie de efectos que incluyen: vasodilatación, cardioprotección, inhibición plaquetaria, modulación de la inflamación e inducción de la disnea, lo que puede contribuir al perfil clínico del ticagrelor.

Efectos farmacodinámicos

Inicio de acción

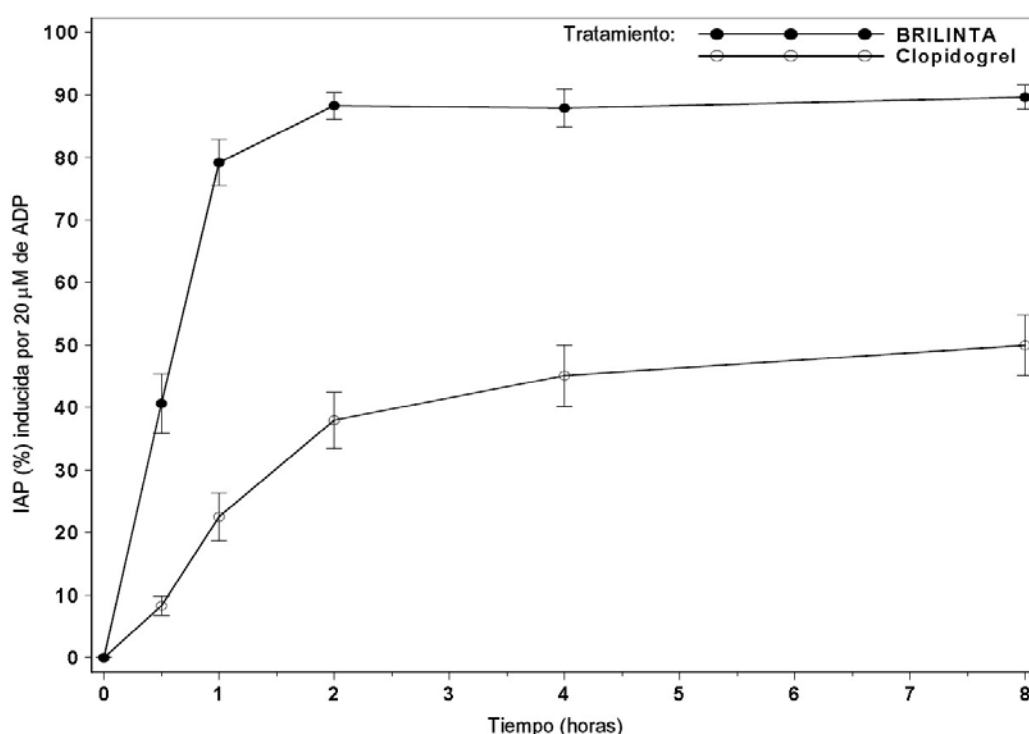
Se comparó la inhibición de la agregación plaquetaria (IAP) con ticagrelor y clopidogrel en un estudio de 6 semanas que examinó tanto los efectos de la inhibición aguda como crónica de las plaquetas en respuesta a 20 µM de ADP como agonista de la agregación

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BRILINTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 90 mg

plaquetaria en pacientes con enfermedad coronaria estable (CAD) con AAS. El inicio se evaluó después de una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor o 600 mg de clopidogrel.

BRILINTA demuestra un rápido inicio de efecto farmacológico como lo demuestra IAP media de BRILINTA a 0,5 horas después de una dosis de carga de 180 mg de aproximadamente 41%, con el efecto de IAP máximo de 87,9% a 89,6% en 2-4 horas después de la dosis. El 90% de los pacientes tenían un IPA final > 70% a 2 horas después de la dosis. El alto efecto IAP de BRILINTA entre el 87% y el 89% se mantuvo entre 2 y 8 horas

Figura 1 - Media (\pm error estándar) del grado final de inhibición de la agregación plaquetaria (IAP) tras la administración de dosis orales únicas de 180 mg de BRILINTA o 600 mg de clopidogrel en pacientes con cardiopatía coronaria estable



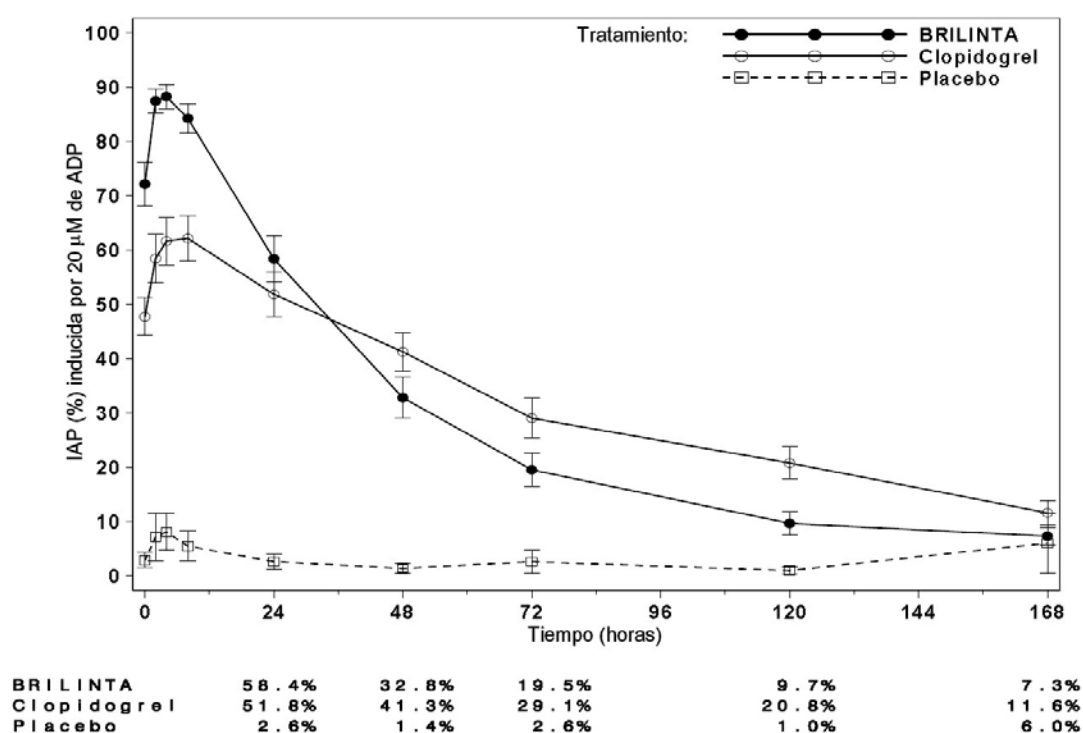
Desaparición del efecto

El desplazamiento del efecto se examinó después de 6 semanas con ticagrelor 90 mg dos veces al día o clopidogrel 75 mg una vez al día, de nuevo en respuesta a 20 µM de ADP. Una vez que las concentraciones de BRILINTA y del metabolito activo pasan por debajo del nivel requerido para saturar los receptores, la IAP disminuye progresivamente a medida que bajan las concentraciones plasmáticas. Dado que la unión de BRILINTA es reversible, la recuperación de la función plaquetaria no depende de la reposición de plaquetas. La desaparición de la IAP es más rápida con BRILINTA que con el clopidogrel, como muestra la pendiente de la curva de desaparición del efecto de 4 a 72 horas después de la última dosis (véase la sección 4.4).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BRILINTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 90 mg

La mediana del grado final de IAP tras la última dosis de BRILINTA es entre un 20 y un 30% mayor con BRILINTA que con el clopidogrel. No obstante, la IAP (%) es similar con los dos fármacos 24 horas después de la dosis y es menor con BRILINTA desde las 72 horas en adelante hasta el séptimo día comparado con clopidogrel. La media de la IAP (%) 72 horas después de la última dosis de BRILINTA (Día 3) fue comparable a la obtenida el Día 5 con el clopidogrel, mientras que la media de la IAP (%) obtenida el Día 5 con BRILINTA fue comparable a la que se consiguió el Día 7 con el clopidogrel, pero no fue significativamente diferente de la IAP producida por un placebo.

Figura 2 - Media (\pm error estándar) del grado final de inhibición de la agregación plaquetaria (IAP) tras la administración de la última dosis de mantenimiento del tratamiento con 90 mg dos veces al día de BRILINTA, 75 mg de clopidogrel, o un placebo.



Pacientes que responden al tratamiento con BRILINTA

En el momento de las concentraciones plasmáticas máximas de BRILINTA y de su metabolito activo tras la administración de 90 mg dos veces al día, la IAP inducida por BRILINTA muestra una menor variabilidad comparado con el clopidogrel 75 mg una vez al día. Los pacientes con cardiopatía coronaria estable que habían mostrado anteriormente una baja IAP con el clopidogrel (pacientes que no respondían al tratamiento) y que recibieron dosis concomitantes de AAS, presentaron una IAP media más potente después de la administración de BRILINTA que con el clopidogrel. En los pacientes que no habían respondido al clopidogrel, se observó que la IAP era mayor y más uniforme con BRILINTA. El tratamiento con BRILINTA produjo un porcentaje de IAP sistemáticamente superior al que se consiguió con el clopidogrel, y este fenómeno se

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BRILINTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 90 mg

observó después de la administración tanto en los pacientes que respondieron como en los que no respondieron al clopidogrel.

Información sobre el cambio de tratamiento

El cambio del clopidogrel 75 mg una vez al día a BRILINTA 90 mg dos veces al día produce un aumento absoluto de la IAP del 26.4% y el cambio de BRILINTA al clopidogrel da lugar a una disminución media de la IAP del 24.5%. Los pacientes pueden pasar del clopidogrel a BRILINTA sin que se interrumpa el efecto antiplaquetario (ver sección 4.2).

Mecanismo de adenosina (ENT 1):

El ticagrelor aumentó las concentraciones plasmáticas de adenosina en pacientes con SCA y se ha demostrado que aumenta varias respuestas fisiológicas a la adenosina.

La adenosina es un vasodilatador; el ticagrelor ha demostrado aumentar los incrementos de flujo sanguíneo coronario inducidos por adenosina en voluntarios sanos y pacientes con SCA. La adenosina es un inhibidor plaquetario endógeno; se ha demostrado que el ticagrelor aumenta la inhibición de la agregación plaquetaria mediada por la adenosina además de la inhibición de las plaquetas debido a su antagonismo P2Y₁₂. La adenosina se ha relacionado con el efecto cardioprotector del precondicionamiento; ticagrelor ha demostrado reducir el tamaño del infarto a través de un mecanismo mediado por la adenosina en un modelo de lesión de reperfusión en ratas. La adenosina también induce disnea; ticagrelor se ha demostrado que aumenta la disnea adenosina inducida en voluntarios sanos. Así, la disnea observada en algunos pacientes que toman ticagrelor (ver sección 4.8) puede ser mediada en parte por la adenosina.

Eficacia clínica:

Las pruebas clínicas de la eficacia de BRILINTA provienen de dos estudios fase 3:

- Estudio PLATO (*PLATelet Inhibition and Patient Outcomes*) que comparó BRILINTA con el clopidogrel, ambos asociados con ácido acetilsalicílico (AAS) y otro tratamiento convencional.
- Estudio PEGASUS TIMI-54 (PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients), que comparó el tratamiento combinado de Brilinta con AAS frente al tratamiento de monoterapia de AAS.

Estudio PLATO (Síndrome Coronario Agudo, SCA)

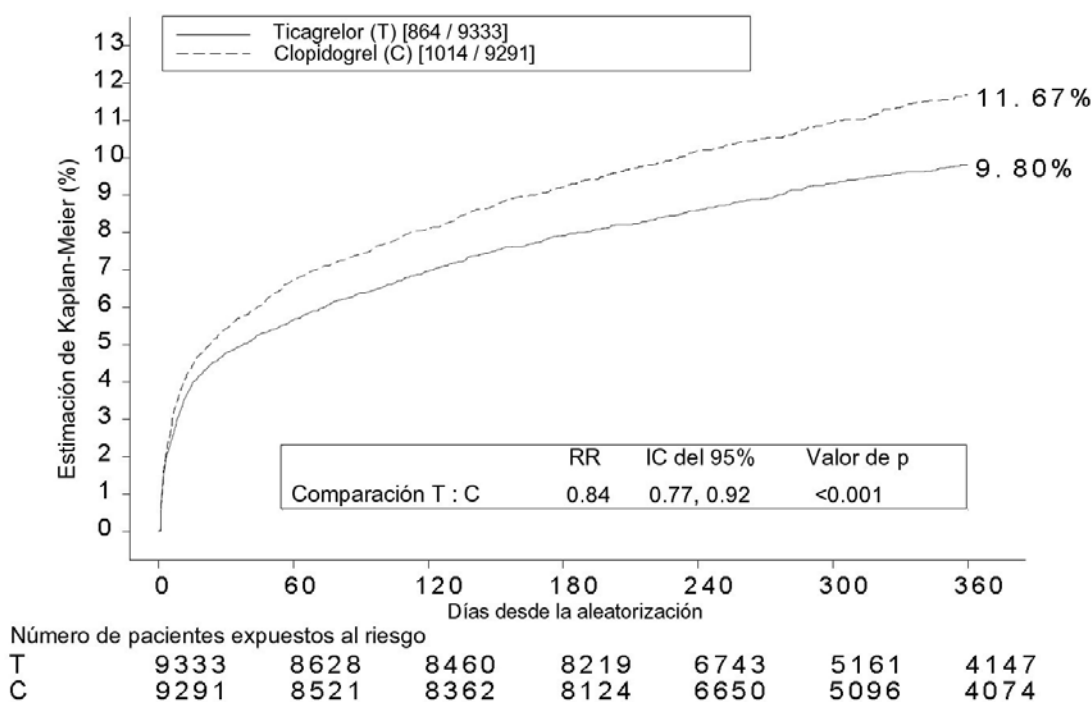
El estudio PLATO, de fase III, con un diseño aleatorizado, doble ciego y de grupos paralelos, comparó la seguridad y la eficacia de BRILINTA con las del clopidogrel para la prevención de accidentes vasculares (muerte CV, IM e Ictus) en 18624 pacientes con síndromes coronarios agudos (angina inestable e infarto de miocardio con o sin elevación del segmento ST).

En el estudio participaron pacientes que se presentaron en las 24 horas de la aparición del episodio más reciente de dolor torácico o de los síntomas. Los pacientes fueron distribuidos al azar entre el grupo del clopidogrel (75 mg una vez al día tras una dosis de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BRILINTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 90 mg

carga inicial de 300 mg), o una dosis de carga de 180 mg de BRILINTA seguida por una dosis de mantenimiento de 90 mg dos veces al día. Los pacientes podían estar recibiendo un tratamiento médico, tratados con una intervención coronaria percutánea o a una intervención de revascularización coronaria por puenteo vascular.

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier y análisis del criterio compuesto primario de valoración clínica que incluye Muerte CV, Infarto del Miocardio y Accidente Cerebrovascular en el estudio PLATO (conjunto completo de análisis)



BRILINTA redujo la incidencia de los episodios incluidos en la variable compuesta de eficacia frente al clopidogrel tanto en la población con angina de pecho como en los pacientes con IM con o sin elevación del segmento ST.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BRILINTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 90 mg

Tabla 4. Análisis de los criterios de valoración de la eficacia primaria y secundaria en estudio PLATO (análisis completo)

	Porcentaje de pacientes con el episodio		Reducción del riesgo relativo (RRR) ^a (%)	Razón de riesgos (IC del 95%)	Valor de p
	BRILINTA (%) N = 9333	Clopidogrel (%) N = 9291			
Variable principal					
Combinación de muerte CV + IM (excl. IM silencioso) + AVC	9.3	10.9	16	0.84 (0.77, 0.92)	p=0.0003
Muerte CV	3.8	4.8	21	0.79 (0.69, 0.91)	p=0.0013
IM (excl. IM silencioso) ^a	5.4	6.4	16	0.84 (0.75, 0.95)	p=0.0045
AVC	1.3	1.1	-17	1.17 (0.91, 1.52)	p=0.2249
Variables secundarias					
Muerte CV + IM (excl. IM silencioso) + AVC con intento de tratamiento invasivo ^a	8.5	10.0	16	0.84 (0.75, 0.94)	p=0.0025
Mortalidad por todas las causas + IM (excl. IM silencioso) + AVC	9.7	11.5	16	0.84 (0.77, 0.92)	p=0.0001
Mortalidad por todas las causas + Todos los IM + AVC + IRG + IR + AIT + Otros ETA	13.8	15.7	12	0.88 (0.81, 0.95)	p=0.0006
Mortalidad por todas las causas	4.3	5.4	22	0.78 (0.69, 0.89)	p=0.0003**

^a RRR = (1 – Razón de riesgos) x 100%. Los valores asociados con una reducción del riesgo relativo negativa indican un aumento del riesgo relativo

Muerte CV = muerte de origen cardiovascular; IM = infarto de miocardio; AVC = accidente vascular cerebral; IRG = Isquemia cardiaca recurrente grave; IR = Isquemia cardiaca recurrente; AIT = ataque isquémico transitorio; ETA = episodio tromboembólico arterial

** Valor de p nominal

BRILINTA fue superior al clopidogrel (RRR = 16%, relación de riesgos absoluta [RRA] = 1.9%, NNT [número de pacientes que es necesario tratar] = 54) para la prevención de los episodios trombóticos incluidos en la variable de eficacia compuesta (muerte de origen cardiovascular [CV], infarto de miocardio [IM] y accidente vascular cerebral [AVC]) durante 12 meses. La diferencia entre los tratamientos se explica por las muertes de origen cardiovascular y el infarto de miocardio, mientras que no hubo ninguna diferencia en la incidencia de accidentes vasculares cerebrales. BRILINTA produjo reducciones estadísticamente significativas del 16% del riesgo relativo de IM (RRA = 1.1%) y del 21% del riesgo relativo de muerte de origen CV (RRA = 1.1%). El tratamiento

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BRILINTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 90 mg

de 91 pacientes con BRILINTA en lugar del clopidogrel permitirá evitar 1 muerte de origen cardiovascular.

BRILINTA demostró su superioridad sobre el clopidogrel para la prevención de los episodios incluidos en la variable compuesta (muerte CV + IM + AVC). Este resultado apareció temprano (reducción del riesgo absoluto [RRA] del 0.6% y reducción del riesgo relativo [RRR] del 12% después de 30 días), y el efecto del tratamiento fue constante durante el periodo entero de 12 meses, dando lugar a una RRA del 1.9% anual con una RRR del 16%. Esto indica que conviene administrar el tratamiento hasta por 12 meses (véase la sección 4.2).

En el estudio PLATO se llevaron a cabo numerosas comparaciones de la variable principal de eficacia en subgrupos con el fin de evaluar la robustez y la uniformidad del beneficio global. El efecto del tratamiento con BRILINTA frente al clopidogrel parece ser uniforme en todos los subgrupos de pacientes definidos por características demográficas como el peso, el sexo, los antecedentes médicos, los tratamientos concomitantes y el diagnóstico del episodio final de referencia (IM con o sin elevación del segmento ST o angina inestable).

Se observó una interacción débil, pero significativa, entre el tratamiento y la región puesto que la razón de riesgos correspondiente a la variable principal resultó a favor de BRILINTA en el resto del mundo, y a favor del clopidogrel en Norteamérica, región que representaba alrededor del 10% de la población total estudiada (valor de p de esta interacción = 0.045).

Esta interacción aparente entre el tratamiento y la región que se observó en el estudio PLATO bien podría atribuirse, al menos en parte, a la casualidad. Los análisis adicionales indican que la eficacia de BRILINTA frente a la del clopidogrel depende de la dosis de mantenimiento de AAS. La información disponible indica que el ticagrelor es más eficaz que el clopidogrel en caso de asociación con una dosis de mantenimiento de AAS baja (75-150 mg), mientras que es dudosa la eficacia relativa del ticagrelor frente al clopidogrel cuando se asocia con dosis elevadas de AAS (>300 mg). Ante la relación que se observó entre la dosis de mantenimiento de AAS y la eficacia relativa del ticagrelor frente al clopidogrel, se recomienda usar BRILINTA junto con una dosis de mantenimiento de AAS baja (entre 75 y 150 mg) (véanse las secciones 4.2 y 4.4).

Asimismo, los beneficios obtenidos con BRILINTA fueron independientes del uso de otros tratamientos cardiovasculares a corto y largo plazos, incluido el tratamiento con heparina, heparina de bajo peso molecular, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa intravenosos, hipolipemiantes, betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II e inhibidores de la bomba de protones (véase la sección 4.5).

BRILINTA produjo una reducción estadísticamente significativa del riesgo relativo (RRR) correspondiente a la variable compuesta por muerte CV + IM + AVC en pacientes con síndromes coronarios agudos en quienes se había programado un tratamiento invasivo (RRR = 16%, RRA = 1.7%, p = 0.0025). En un análisis exploratorio, BRILINTA produjo una reducción del riesgo relativo correspondiente a la variable compuesta en pacientes con síndromes coronarios agudos en quienes se había programado un

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BRILINTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 90 mg

tratamiento médico (RRR = 15%, RRA = 2.3%, p nominal = 0.0444). Como en el caso de la variable principal del estudio, el efecto en estos dos grupos se explica básicamente por la muerte de origen cardiovascular y el IM, sin que se observara ningún efecto en los accidentes vasculares cerebrales. En los pacientes portadores de una endoprótesis vascular (*stent*), el número de trombosis manifiestas de la endoprótesis fue menor en el grupo del ticagrelor que en el del clopidogrel (73 frente a 107, RRR = 32%, RRA = 0.6%, p nominal = 0.0123).

BRILINTA produjo una RRR estadísticamente significativa del 16% (RRA = 2.1%) de la variable compuesta por la mortalidad por todas las causas + IM + AVC con respecto al clopidogrel.

La última variable secundaria evaluada fue la mortalidad por todas las causas. BRILINTA produjo una RRR del 22% de la mortalidad por todas las causas con respecto al clopidogrel, con un nivel significativo nominal de $p = 0.0003$ y una RRA del 1.4%.

Subestudio de supervisión con monitor de Holter

Con el fin de estudiar la incidencia de asistolias y otros episodios arrítmicos durante el estudio PLATO, los investigadores instauraron una supervisión electrocardiográfica con monitor de Holter en un subconjunto de unos 3000 pacientes. En aproximadamente 2000 de estos pacientes, se obtuvieron registros tanto durante la fase aguda del síndrome coronario agudo como al cabo de un mes. La variable principal de interés fue la aparición de asistolias ≥ 3 segundos. La proporción de pacientes que presentaron asistolias fue mayor con BRILINTA que con el clopidogrel (6.0% frente al 3.5% durante la fase aguda y 2.2% frente al 1.6% al cabo de 1 mes). Más pacientes presentaron asistolias con BRILINTA que con el clopidogrel; no obstante, este desequilibrio no tuvo consecuencias clínicas adversas (por ejemplo, colocación de un marcapasos) en esta población de pacientes.

Subestudio genético

En el estudio PLATO, 10285 pacientes proporcionaron muestras genéticas para la determinación de genotipos de los loci CYP2C19 y ABCB1 loci. Un análisis proporcionó estas asociaciones de agrupaciones de genotipo sobre la eficacia y los resultados de seguridad en el estudio PLATO. La superioridad de ticagrelor sobre clopidogrel en la reducción de los principales eventos CV no fue significativamente afectada por el genotipo de paciente CYP2C19 o ABCB1.

Al igual que el estudio PLATO general, la hemorragia total no difiere entre ticagrelor y clopidogrel independientemente del genotipo CYP2C19 o ABCB1. La hemorragia mayor no asociada a una intervención de revascularización coronaria en el estudio PLATO se incrementó con ticagrelor en comparación con clopidogrel en pacientes con uno o más alelo de pérdida de función CYP2C19, pero fue similar al clopidogrel en pacientes sin alelo de pérdida de función de CYP2C19.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BRILINTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 90 mg

Variable compuesta de eficacia y seguridad combinadas

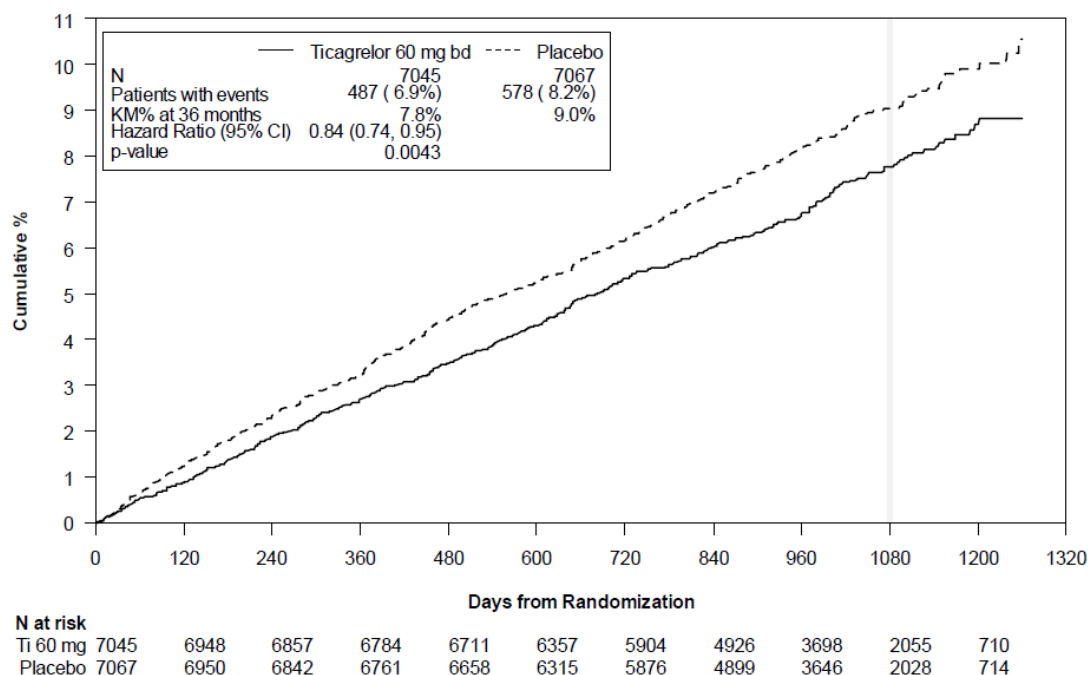
El análisis de una variable compuesta que combinó eficacia y seguridad (muerte CV + IM + AVC + “hemorragia abundante en total” según la definición del estudio PLATO) confirmó el beneficio clínico del ticagrelor frente al clopidogrel (RRR = 8%, RRA = 1.4%, razón de riesgos (RR) = 0.92; p = 0.0257) durante un periodo de 12 meses después de los episodios del síndrome coronario agudo.

Estudio PEGASUS (Historial de Infarto al Miocardio)

El estudio PEGASUS TIMI-54 fue un estudio multicéntrico, paralelo, doble ciego, aleatorizado y controlado por placebo para evaluar la prevención de eventos trombóticos con ticagrelor administrado en dos dosis (90 mg dos veces al día o 60 mg dos veces al día) combinado con AAS de dosis baja (75-150 mg) en comparación con el tratamiento de monoterapia de AAS en pacientes con historia de IM y factores de riesgo adicionales para la aterotrombosis.

Los pacientes fueron seleccionados para participar si tenían 50 o más años, con antecedentes de IM (1 a 3 años antes de la asignación al azar) y tenían al menos uno de los siguientes factores de riesgo para la aterotrombosis: edad ≥ 65 años, diabetes mellitus que requiere medicación, un segundo IM previo, evidencia de enfermedad cardiovascular aguda o insuficiencia renal crónica no terminal.

Figura 4 Curva de Kaplan-Meier y análisis del criterio compuesto primario de valoración clínica que incluye Muerte CV, Infarto del Miocardio y Accidente Cerebrovascular en el estudio PEGASUS (conjunto completo de análisis)



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BRILINTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 90 mg

Tabla 5 Análisis de los criterios de valoración de eficacia primaria y secundaria en estudio PEGASUS (conjunto completo de análisis)

Características	BRILINTA 60 mg dos veces al día + AAS N=7045			Monoterapia AAS N=7067		Valor-p
	Pacientes con eventos	KM%	HR (95%IC)	Pacientes con eventos	KM%	
Variable primaria						
Combinación de muerte CV + IM (excl. IM silencioso) + AVC	487 (6.9%)	7.8%	0.84 (0.74, 0.95)	578 (8.2%)	9.0%	0.0043 (s)
Muerte CV	174 (2.5%)	2.9%	0.83 (0.68, 1.01)	210 (3.0%)	3.4%	0.0676
IM	285 (4.0%)	4.5%	0.84 (0.72, 0.98)	338 (4.8%)	5.2%	0.0314
AVC	91 (1.3%)	1.5%	0.75 (0.57, 0.98)	122 (1.7%)	1.9%	0.0337
Variables secundarias						
Muerte CV	174 (2.5%)	2.9%	0.83 (0.68, 1.01)	210 (3.0%)	3.4%	-
Mortalidad por todas las causas	289 (4.1%)	4.7%	0.89 (0.76, 1.04)	326 (4.6%)	5.2%	-

La razón de riesgo y los valores de p se calculan por separado para el ticagrelor frente a monoterapia con AAS del modelo de riesgos proporcionales de Cox con el grupo de tratamiento como la única variable explicativa.

Porcentaje Kaplan-Meier calculado a los 36 meses.

Nota: el número de primeros eventos para los componentes Muerte CV, IM y Accidente cerebrovascular son el número real de primeros eventos para cada componente y no suman el número de eventos en el punto final compuesto.

(s) Indica significación estadística

IC = Intervalo de confianza; CV = Cardiovascular; HR = Relación de riesgo; KM = Kaplan-Meier; IM = infarto de miocardio; N = Número de pacientes.

Tanto los regímenes de 60 mg dos veces al día como los de 90 mg dos veces al día de BRILINTA, en combinación con AAS, fueron superiores a la monoterapia con AAS en la prevención de eventos trombóticos (criterio de valoración compuesto: muerte CV, IM y accidente cerebrovascular) con un efecto de tratamiento consistente durante todo el período de estudio, obteniéndose un RRR del 16% y un ARR del 1,27% para ticagrelor 60 mg y un RRR del 15% y un ARR del 1.19% para ticagrelor 90 mg.

Aunque el perfil de eficacia de ticagrelor 90 mg y 60 mg fue similar, hay evidencia de que la dosis más baja tiene una mejor tolerabilidad y perfil de seguridad en relación con el riesgo de sangrado y disnea. Por lo tanto, BRILINTA 60 mg dos veces al día co-administrado con AAS se recomienda para la prevención de eventos trombóticos (muerte CV, IM y accidente cerebrovascular) en pacientes con antecedentes de infarto de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BRILINTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 90 mg

miocardio (IM que ocurrió hace al menos un año) y un alto riesgo de desarrollar un episodio trombótico.

En relación con la monoterapia con AAS, BRILINTA 60 mg dos veces al día redujo significativamente el criterio de valoración compuesto primario de muerte CV, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. Cada uno de los componentes contribuyó a la reducción en el criterio de valoración compuesto primario (CV mortal, RRR 17%; MI, RRR 16%; y accidente cerebrovascular, RRR 25%).

Tratar a 79 pacientes durante un máximo de 36 meses con BRILINTA 60 mg dos veces al día en combinación con AAS en lugar del tratamiento con monoterapia AAS evitará un evento compuesto primario de punto final.

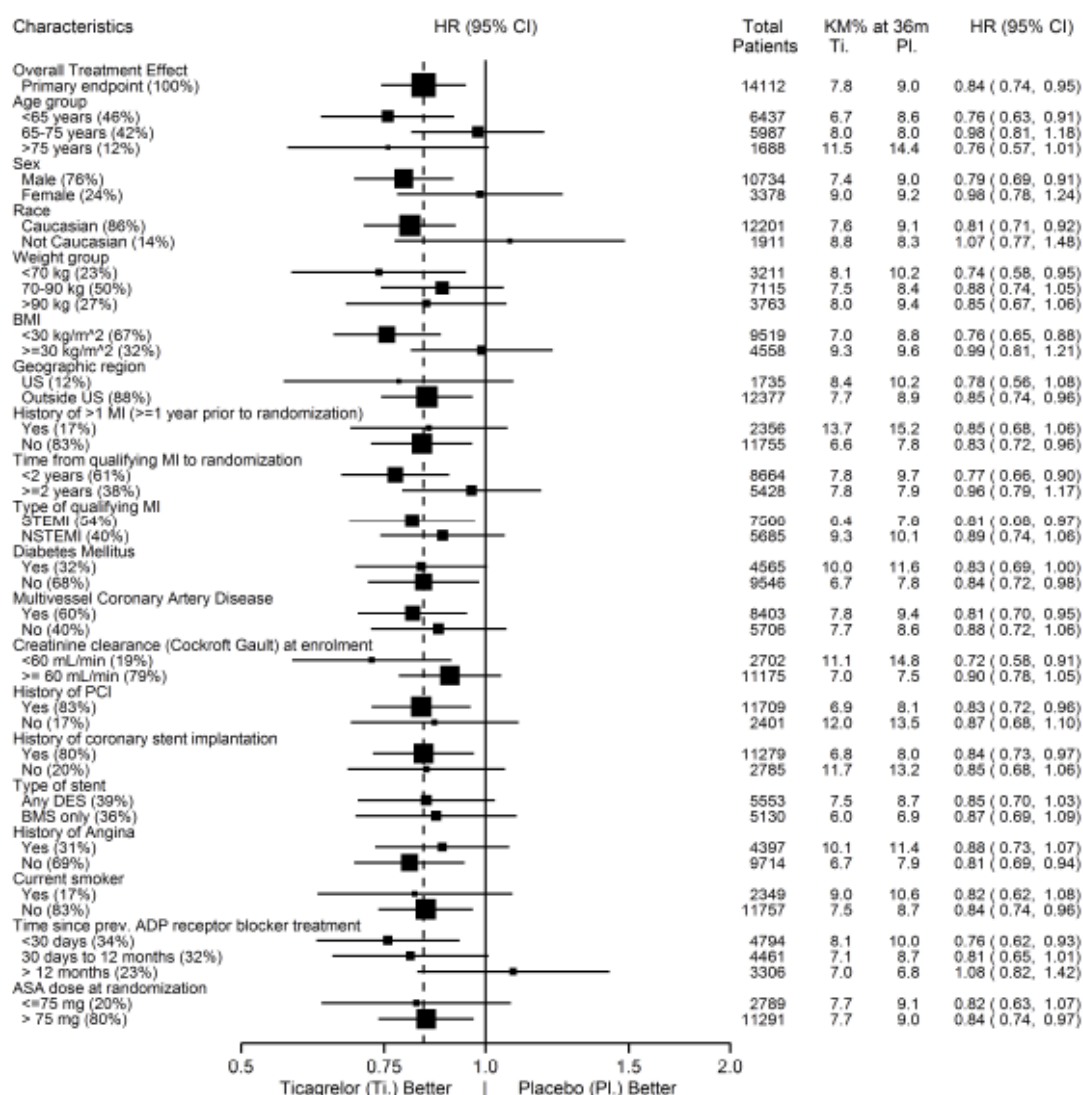
El beneficio del ticagrelor observado en el criterio de valoración compuesto primario también se reflejó en los dos criterios de valoración secundarios, con una disminución numérica tanto en la mortalidad CV como en la mortalidad por todas las causas con ticagrelor 60 mg combinado con ASS comparado con monoterapia de AAS, pero esto no alcanzó significancia estadística (ver Tabla 5).

El RRR para el punto final compuesto de 1 a 360 días (RRR 17 %) y a partir de 361 días y en adelante (RRR 16%) fue similar. Este efecto fue consistente en todo el estudio, con una duración de hasta 47 meses (mediana 33 meses). La consistencia de RRR con el tiempo sugiere que es apropiado continuar el tratamiento con ticagrelor mientras el paciente permanezca en alto riesgo de desarrollar episodios trombóticos (ver sección 4.2)

El efecto del tratamiento de BRILINTA 60 mg dos veces al día frente a AAS fue consistente en los subgrupos principales, véase la Figura 5.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BRILINTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 90 mg

Figura 5 Relaciones de Riesgo y análisis del criterio compuesto primario de valoración clínica que incluye Muerte CV, Infarto del Miocardio y Accidente Cerebrovascular en el estudio PEGASUS (conjunto completo de análisis)



El efecto del tratamiento de BRILINTA 60 mg dos veces al día frente al tratamiento con ASA solo fue consistente en múltiples subgrupos de pacientes, basado en las características demográficas incluyendo peso, sexo, historia clínica y región.

Los beneficios asociados con BRILINTA también fueron independientes del uso de otras terapias cardiovasculares incluyendo fármacos hipolipemiantes, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de la angiotensina II, bloqueadores de los canales de calcio, nitratos e inhibidores de la bomba de protones. (ver sección 4.5).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Generalidades:

La farmacocinética del ticagrelor es lineal y la exposición a BRILINTA y a su metabolito activo (AR-C124910XX) es aproximadamente proporcional a la dosis.

Absorción:

La absorción de BRILINTA es rápida, con una mediana de t_{\max} de aproximadamente 1.5 horas. La formación del principal metabolito circulante AR-C124910XX (que también es activo) a partir de BRILINTA es rápida, con una mediana de t_{\max} de aproximadamente 2.5 horas. La C_{\max} y el ABC de BRILINTA y de su metabolito activo aumentaron de manera aproximadamente proporcional a la dosis en todo el intervalo de dosis examinado (de 30 mg a 1260 mg).

Se calculó que la media de la biodisponibilidad absoluta de BRILINTA era del 36% (mínimo 25.4%, máximo 64.0%). La ingestión de una comida rica en grasas no tuvo ningún efecto en la C_{\max} de BRILINTA ni en el ABC de su metabolito activo, pero aumentó un 21% el ABC de BRILINTA y redujo un 22% la C_{\max} de su metabolito activo. Se considera que estos pequeños cambios revisten una importancia clínica mínima, por lo que BRILINTA puede administrarse con o sin alimentos.

Ticagrelor como comprimidos triturados mezclados en agua, administrados oralmente o administrados a través de una sonda nasogástrica en el estómago, es bioequivalente a comprimidos enteros (AUC y C_{\max} dentro del 80-125% para el ticagrelor y el metabolito activo). La exposición inicial (0,5 y 1 hora después de la dosis) de comprimidos de ticagrelor triturados mezclados en agua fue mayor en comparación con comprimidos enteros, con un perfil de concentración generalmente idéntico después (2 a 48 horas).

Distribución:

El volumen de distribución de BRILINTA en el estado de equilibrio es de 87.5 litros. BRILINTA y su metabolito activo se unen extensamente a las proteínas plasmáticas humanas (> 99.0%).

Metabolismo:

El CYP3A es el principal sistema enzimático responsable del metabolismo de BRILINTA y de la formación del metabolito activo, y sus interacciones con otros sustratos de CYP3A varían desde la activación hasta la inhibición de los mismos. BRILINTA y su metabolito activo son inhibidores débiles de la glucoproteína P.

El principal metabolito de BRILINTA es el AR-C124910XX, que también es activo puesto que se une *in vitro* al receptor P2Y₁₂ de ADP plaquetario. La exposición sistémica al metabolito activo representa aproximadamente entre un 30 y un 40% de la exposición a BRILINTA.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BRILINTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 90 mg

Excreción:

La principal vía de eliminación de BRILINTA es el metabolismo hepático. Tras la administración de BRILINTA radiactivo, la recuperación media de radiactividad es de aproximadamente un 84% (57.8% en las heces y 26.5% en la orina). Las cantidades de BRILINTA y de su metabolito activo recuperadas en la orina fueron inferiores al 1% de la dosis. La principal vía de eliminación del metabolito activo es la secreción biliar. La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de BRILINTA fue de aproximadamente 6.9 horas en promedio (mínimo 4.5 horas, máximo 12.8 horas) y la del metabolito activo de 8.6 horas (mínimo 6.5 horas, máximo 12.8 horas).

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada:

Con respecto a sujetos jóvenes, los sujetos de edad avanzada (≥ 65 años) mostraron exposiciones más elevadas a BRILINTA (aumento de aproximadamente un 60% de la C_{max} y del ABC) y a su metabolito activo (aumento de aproximadamente un 50% de la C_{max} y del ABC). Se considera que estas diferencias carecen de importancia clínica (véase la sección 4.2).

Población pediátrica:

BRILINTA no se ha estudiado en la población pediátrica (véase la sección 4.2).

Sexo:

Con respecto a los varones, las mujeres presentan exposiciones más elevadas a BRILINTA (aumentos de aproximadamente un 52% de la C_{max} y un 37% del ABC) y al metabolito activo (aumento de aproximadamente un 50% de la C_{max} y del ABC). Se considera que estas diferencias carecen de importancia clínica.

Insuficiencia renal:

La exposición a BRILINTA en los pacientes con insuficiencia renal grave fue aproximadamente un 20% más baja que en los sujetos con una función renal normal y la exposición al metabolito activo fue aproximadamente 17% más alta. Si bien el efecto inhibidor de la agregación plaquetaria de BRILINTA fue similar entre los dos grupos, se observó una mayor variabilidad de las respuestas individuales en los pacientes con insuficiencia renal grave. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal. No hay información disponible sobre el tratamiento de pacientes sometidos a diálisis renal (véase la sección 4.2).

Insuficiencia hepática:

La C_{max} y el ABC de BRILINTA aumentaron un 12% y un 23%, respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática leve frente a sujetos sanos equiparados, aunque el efecto inhibidor de la agregación plaquetaria de BRILINTA fue similar entre los dos grupos. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. BRILINTA no se ha investigado en pacientes con insuficiencia hepática ~~moderada o~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BRILINTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 90 mg

grave y no hay datos de información farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática moderada (véase la sección 4.2, 4.3 y 4.4).

Raza:

Los pacientes de descendencia asiática presentan una biodisponibilidad media un 39% mayor que los pacientes de raza blanca. En pacientes que se autodeclararon de raza negra, la biodisponibilidad de BRILINTA fue un 18% menor que en los pacientes de raza blanca. En los estudios de farmacología clínica, la exposición a BRILINTA (C_{max} y ABC) en sujetos japoneses fue aproximadamente un 40% mayor que en los de raza blanca (un 20% tras efectuar el ajuste correspondiente al peso corporal). La exposición en pacientes autoidentificados como hispanos o latinos fue similar a la de los pacientes de raza blanca.

5.3 Datos preclínicos sobre toxicidad

Los resultados de los estudios preclínicos convencionales de toxicidad farmacológica, toxicidad tras dosis únicas y repetidas, y potencial genotóxico del ticagrelor y de su metabolito activo no han revelado un riesgo inaceptable de efectos adversos en el ser humano.

Las siguientes reacciones adversas, que no se han detectado durante los estudios clínicos, se observaron en animales tras exposiciones similares o superiores al grado de exposición clínica y podrían ser pertinentes para el uso clínico: irritación gastrointestinal.

No se observaron tumores relacionados con el fármaco en un estudio de 2 años que se llevó a cabo en ratones tratados con dosis orales de hasta 250 mg/kg/día (> 18 veces la exposición terapéutica humana). No aumentó la frecuencia de tumores en ratas machos que recibieron dosis orales de hasta 120 mg/kg/día (> 15 veces la exposición terapéutica humana). Se observó un aumento de los adenocarcinomas uterinos y de los adenomas y adenocarcinomas hepatocelulares, así como una disminución de los adenomas hipofisarios y fibroadenomas mamarios solamente en las ratas hembras tratadas con dosis elevadas (> 25 veces la exposición terapéutica humana). No se detectó ninguna modificación de la incidencia de tumores con la dosis de 60 mg/kg/día (diferencia > 8 veces respecto a la dosis terapéutica humana). Se determinó que los tumores uterinos que se observaron únicamente en ratas se debían a un efecto endocrino no genotóxico de desequilibrio hormonal presente en ratas tratadas con dosis elevadas de ticagrelor. Se considera que los tumores hepáticos benignos son secundarios a la respuesta del hígado ante la carga metabólica provocada por las dosis elevadas de ticagrelor.

El ticagrelor se ha investigado en una serie de ensayos *in vitro* e *in vivo* y se demostró que no era genotóxico.

Se determinó que el ticagrelor no ejerce ningún efecto en la fertilidad de ratas hembras con dosis orales de hasta 200 mg/kg/día (aproximadamente 20 veces la exposición terapéutica humana) ni en la de ratas machos con dosis de hasta 180 mg/kg/día (15.7 veces la exposición terapéutica humana).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BRILINTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 90 mg

El ticagrelor no tuvo ningún efecto en el desarrollo fetal de ratas con dosis orales de hasta 100 mg/kg/día (5.1 veces la exposición terapéutica humana) y de hasta 42 mg/kg/día en conejos (equivalente a la exposición terapéutica humana). El ticagrelor no tuvo efectos en el parto ni en el desarrollo posnatal en ratas tratadas con dosis de hasta 60 mg/kg/día (4.6 veces la exposición terapéutica humana).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo

Manitol

Fosfato de calcio dibásico

Almidón glicolato de sodio

Hiprolosa

Estearato de magnesio, vegetal

Recubrimiento

Hipromelosa 2910

Dióxido de titanio

Talco

Macrogol 400

Óxido de hierro amarillo

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Plazo de caducidad

Véase la fecha de caducidad en envase externo.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No almacenar por sobre los 30°C. Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Instrucciones de uso, manipulación y eliminación

Ninguna especial.

Titular de Registro

AstraZeneca S.A., Isidora Goyenechea 3477, Piso 2, Las Condes, Santiago, Chile.

Fabricado a granel por

AstraZeneca AB., SE-151 85, Södertälje, Suecia.

Envasado y Acondicionado por

AstraZeneca Do Brasil Ltda., Rodovia Raposo Tavares, Km. 26,9 - 06707-000- Cotia, Sao Paulo, Brasil.