Ticazan®
Ticagrelor 60 mg
Ticagrelor 90 mg

Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta - INDUSTRIA ARGENTINA

Lea atentamente esta información antes de comenzar a utilizar este medicamento. Conservar este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente.

Si tiene preguntas adicionales, consulte con su médico.
Este medicamento ha sido prescripto para Ud., no lo comparta con otros. Podría perjudicarlos, aún cuando los síntomas sean los mismos que los suyos.
Si alguno de los efectos adversos se hace importante o si Ud. nota cualquier efecto colateral que no esté documentado en este prospecto, por favor hacerlo saber a su médico.

CONTENIDO DEL PROSPECTO

1. ¿Qué es Ticazan® y para qué se utiliza?
2. Antes de utilizar Ticazan®.
3. ¿Cómo utilizar Ticazan®?
4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Ticazan®?
5. Conservación de Ticazan®.
6. Contenido del envase e información adicional.

1. ¿Qué es Ticazan® y para qué se utiliza?
Ticazan® contiene un principio activo denominado Ticagrelor. Pertenece al grupo de los antiagregantes plaquetarios.
Ticazan® se usa en adultos que han padecido un problema de las arterias coronarias que irrigan al corazón (llamado síndrome coronario agudo) o que han tenido un infarto de miocardio (que es el daño que sufre el corazón por quedarse sin irrigación) para reducir el riesgo de sufrir otro infarto en el corazón, un infarto cerebral o de morir por una enfermedad relacionada con el corazón o con los vasos sanguíneos.
También se usa en las personas que luego de un síndrome coronario agudo les han colocado un stent dentro de las arterias que irrigan al corazón. De esa manera disminuye el riesgo de que se obstruya nuevamente.

¿Cómo actúa Ticazan®?
Ticazan® actúa sobre un tipo de células sanguíneas llamadas "plaquetas", cuya función es detener el sangrado agrupándose para formar un tapón en pequeños agujeros en los vasos sanguíneos dañados o cortados. Pero ocurre que las plaquetas también pueden formar coágulos dentro de los vasos sanguíneos dañados en el cerebro y corazón. Esto puede ser muy peligroso porque:
- El coágulo puede interrumpir totalmente la circulación de la sangre y provocar un ataque al corazón (infarto de miocardio) o un infarto cerebral, ó
- El coágulo puede bloquear parcialmente los vasos sanguíneos que van hacia el corazón. Esto provoca que disminuya el flujo de sangre que llega al corazón, lo que puede producir un dolor torácico intermitente, llamado "síndrome coronario agudo".

Ticazan® ayuda a impedir la agregación de las plaquetas y así reducir la posibilidad de que se formen coágulos sanguíneos que puedan reducir el flujo de sangre.

2. Antes de utilizar Ticazan®
No tome Ticagrelor:
- Si es alérgico al Ticagrelor o a cualquiera de los componentes de este medicamento.
- Si está padeciendo de un sangrado activo.
- Si tuvo un infarto cerebral provocado por una hemorragia cerebral.
- Si tiene enfermedad en el hígado grave.
- Si está tomando alguno de los siguientes medicamentos: ketoconazol (usado para tratar infecciones provocadas por hongos); claritromicina (antibiótico usado para tratar infecciones bacterianas); nefazodona (un antidepresivo); ritonavir y atazanavir (usados para tratar la infección por VIH y el SIDA).

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

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico antes de tomar Ticazan® si:
- Tiene un mayor riesgo de hemorragia debido a:
  - una lesión grave reciente.
  - una intervención quirúrgica reciente (incluidas las dentales, pregunte a su dentista sobre esto).
  - tiene un trastorno que afecta a la coagulación de la sangre.
  - una hemorragia reciente de estómago o del intestino (como úlcera de estómago o 'pólipos' de colon).
- Debe someterse a una intervención quirúrgica (incluidas las dentales) en cualquier momento mientras esté tomando Ticagrelor. Esto se debe a que aumenta el riesgo de hemorragia. Posiblemente su médico quiera suspender el tratamiento con este medicamento 7 días antes de la cirugía.
- Su ritmo cardíaco es anormalmente lento (normalmente menos de 60 latidos por minuto) y no tiene ya implantado un dispositivo que regule su corazón (marcapasos).
- Tiene asma u otros problemas pulmonares o dificultades para respirar.
- Ha tenido algún problema en su hígado o ha tenido anteriormente alguna enfermedad que le puede haber afectado al hígado.
- Ha tenido un análisis sanguíneo que muestra que la cantidad de ácido úrico es mayor a la normal.

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

Niños y adolescentes
No se recomienda administrar este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de otros medicamentos y Ticazan®
Debido a que Ticagrelor puede afectar el mecanismo de acción de otros medicamentos y a su vez otros medicamentos pueden afectar la acción de Ticagrelor, informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.
Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:
- Más de 40 miligramos diarios de simvastatina o de lovastatina (medicamentos utilizados para tratar los niveles altos de colesterol).
- Rifampicina (un antibiótico para tratar infecciones bacterianas).
- Fenitoína, carbamazepina y fenobarbital (usados para controlar los ataques epilépticos).
- Digoxina (usada para tratar la insuficiencia cardíaca).
- Ciclosporina (usada para disminuir las defensas del cuerpo).
- Quinidina y diltiazem (usados para tratar los ritmos cardíacos anormales).
- Betabloqueantes y verapamilo (usados para tratar la tensión arterial elevada).

En particular, informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos que aumentan el riesgo de hemorragia:
- 'Anticoagulantes orales', a menudo denominados 'diluyentes de la sangre', entre ellos la warfarina.
- Medicamentos Antiinflamatorios No Esteroideos (abreviados como AINE) tomados con frecuencia como analgésicos, tales como ibuprofeno y naproxeno.
- Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (abreviados como ISRS) tomados para el tratamiento de la depresión como, por ejemplo, paroxetina, sertralina y citalopram.
- Otros medicamentos tales como ketoconazol (usado para tratar infecciones provocadas por hongos), claritromicina (usado para tratar infecciones bacterianas), nefazodona (usado para el tratamiento de la depresión), ritonavir y atazanavir (usados para tratar la infección por VIH y SIDA), cisapride (usado para tratar la acidez del estómago), alcaloides derivados del cornezuelo del centeno (usados para tratar migrañas y cefaleas).

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

Embarazo, lactancia y fertilidad
No se recomienda el uso de Ticagrelor si está embarazada o puede quedar embarazada. Las mujeres deberán utilizar métodos anticonceptivos apropiados para evitar el embarazo mientras tomen este medicamento.
Consulte a su médico antes de tomar este medicamento si está dándole el pecho a su bebé. Su médico le explicará los beneficios y los riesgos de tomar Ticagrelor durante ese período.
Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Conducción y uso de maquinaria
No es probable que Ticagrelor afecte su capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria. Si tomando Ticagrelor se siente mareado o confundido, tenga cuidado mientras conduce vehículos o utiliza maquinarias.

3. ¿Cómo utilizar Ticazan®?
Debe seguir las instrucciones de administración, de dosificación y de tiempo de tratamiento de Ticagrelor indicadas por el médico.
En caso de dudas, consulte nuevamente a su médico.
- Vía de administración: oral
- Luego de un Síndrome Coronario Agudo el tratamiento suele iniciarse en el hospital, durante la internación. Posteriormente su médico le podrá indicar continuar con 90 miligramos (un comprimido de 90 miligramos) dos veces por día aproximadamente durante los próximos 12 meses.
- Cómo tratamiento de continuación, después del tratamiento inicial de un año con Ticagrelor o luego de un Infarto de Miocardio si su médico considera apropiado la dosis es de 60 miligramos (un comprimido de 60 miligramos) dos veces por día. El tratamiento también puede iniciarse hasta dos años después del infarto.

Toma de Ticazan® con otros medicamentos para la coagulación sanguínea
Su médico también le prescribirá normalmente ácido acetilsalicílico. Esta es una sustancia utilizada para prevenir la coagulación de la sangre. Su médico le indicará cuánto debe tomar (normalmente entre 75-150 miligramos diarios).

Ticazan® y los alimentos
Este medicamento puede tomarse con o sin alimentos.
Si tiene dificultad para tragar el comprimido puede triturarlo y mezclar con agua de la manera que se detalla:
- triture el comprimido en un polvo fino.
- vierta el polvo en medio vaso de agua.
- remueva y beba inmediatamente.
- para asegurarse de que tomó todo y que no quedaron restos de medicamento, enjuague el vaso

vacío con otro medio vaso de agua y bébalo.
Si usted se encuentra en el hospital, le pueden administrar este comprimido mezclado con un poco de agua y con un tubo a través de la nariz (sonda nasogástrica).

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

Si toma más Ticazan® del que debe (sobredosis)
Si toma más Ticagrelor del que debe, consulte a su médico o acuda al hospital inmediatamente. Lleve consigo el envase del medicamento. Puede tener un riesgo mayor de sufrir hemorragia.
Ante la eventualidad de una ingestión accidental de una dosis mayor a la habitual, consulte a su médico o concurra al hospital más cercano o comuní- quese con los centros de toxicología:
• Hospital de Pediatría R. Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666/2247.
• Hospital A. Posadas: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.
• Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel.: 0800-333-0160.

Para otras consultas:
Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix **0800-333-3532.**

Si interrumpe el tratamiento con Ticazan®
No debe interrumpir **Ticazan®** sin consultar a su médico. Tome este medicamento de forma regular y durante el tiempo que le indique su médico. Si deja de tomar Ticagrelor, puede aumentar el riesgo de sufrir otro ataque al corazón (infarto de miocardio) ó un infarto cerebral ó de morir por una enfermedad relacionada con el corazón o los vasos sanguíneos.
Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Ticazan®?
Al igual que todos los medicamentos, **Ticazan®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.
Con el uso de Ticagrelor pueden ocurrir los siguientes efectos adversos:
Como Ticagrelor afecta la coagulación sanguínea, la mayoría de los efectos adversos están relacionados con las hemorragias, que pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo. Es frecuente el sangrado de nariz y hematomas. Las hemorragias graves son poco frecuentes (raras) pero pueden ser potencialmente mortales.

Informe a su médico inmediatamente si observa algo de lo siguiente que se lista debido a que podría necesitar tratamiento médico urgente:

- **Una hemorragia en el cerebro o dentro del cráneo es un efecto adverso poco frecuente, y puede causar signos de un infarto cerebral como:**
- entumecimiento o debilidad repentina de los brazos, las piernas o el rostro, sobre todo si afecta sólo a un lado del cuerpo.
- confusión súbita, dificultad para hablar o para entender a los demás.
- dificultad repentina para caminar o pérdida del equilibrio o de la coordinación.
- sensación repentina de mareo o cefalea intensa repentina de causa desconocida.

- **Signos de hemorragia como:**
- hemorragia grave o que no se puede controlar.
- hemorragia inesperada o hemorragia que dura mucho tiempo.
- orina de color rosa, roja o marrón.
- vómitos con sangre roja o vómito que parece "granos de café".
- heces negras o rojas (parecen alquitrán).
- tos o vómitos con sangre.
- **Desmayo (síncope)**
- pérdida temporal de conciencia debida a una caída repentina del flujo sanguíneo al cerebro (frecuente).

Consulte a su médico si observa algo de lo siguiente:
- **Sensación de dificultad para respirar.** Puede deberse a la enfermedad del corazón o a otra causa, o puede ser un efecto secundario de Ticagrelor. La dificultad para respirar relacionada con Ticagrelor es generalmente leve y se caracteriza por una necesidad repentina, inesperada de aire que se da normalmente en reposo y puede aparecer en las primeras semanas de tratamiento y en muchos casos puede desaparecer. Si cree que su dificultad para respirar ha empeorado o dura mucho tiempo, informe a su médico. Éste decidirá si necesita un tratamiento o investigaciones complementarias.

Otros posibles efectos adversos
Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
• Nivel alto de ácido úrico en sangre (como se observa en los análisis). • Hemorragia causada por trastornos de la sangre.
Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
• Hematomas. • Dolor de cabeza. • Sensación de mareo o como si todo girase. • Diarrea o indigestión. • Sensación de malestar (náuseas). • Constipación. • Erupción. • Picazón. • Dolor intenso e inflamación en las articulaciones – estos son signos de gota. • Sensación de mareo o aturdimiento, o visión borrosa – estos son signos de baja presión arterial. • Hemorragia nasal. • Sangrado más intenso de lo normal tras cirugía o cortes (por ejemplo al afeitarse) y heridas. • Sangrado de las paredes del estómago (úlcera). • Sangrado de encías.
Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
• Reacción alérgica – una erupción cutánea, picores, hinchazón de la cara o hinchazón de los labios/lengua pueden ser signos de una reacción alérgica. • Confusión. • Problemas en la visión provocados por sangre en el ojo. • Sangrado vaginal más intenso, o que ocurre en momentos distintos, que su sangrado menstrual (periodo) habitual. • Sangrado en las articulaciones y músculos que provoca una inflamación dolorosa. • Sangre en el oído. • Hemorragia interna, esto puede provocar mareo o aturdimiento.

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Conservación de Ticazan®
Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento. La fecha de vencimiento se encuentra en el embalaje exterior y en cada blíster. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.
Conservar a temperatura ambiente inferior a 25°C en su envase original.
No utilice este medicamento si observa algún deterioro o indicios de manipulación del envase del medicamento.

6. Contenido del envase e información adicional
El principio activo es Ticagrelor.

Cada comprimido recubierto de 60 mg contiene: Principio activo: Ticagrelor 60 mg. Excipientes: manitol, fosfato dibásico de calcio dihidrato, hidroxipropilcelulosa, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, dióxido de titanio, talco, óxido de hierro rojo.

Cada comprimido recubierto de 90 mg contiene: Principio activo: Ticagrelor 90 mg. Excipientes: manitol, fosfato dibásico de calcio dihidrato, hidroxipropilcelulosa, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo.

Este medicamento es Libre de Gluten.

Presentaciones de Ticazan®
Ticazan® 60 mg: envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.
Ticazan® 90 mg: envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

MANTENGA ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
Este medicamento ha sido prescripto para su problema actual. No lo recomiende a otras personas.

Ante cualquier inconveniente con el medicamento el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532. O bien llenar la ficha que está en la Página Web de ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 59.072.
Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica.
Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.
Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica **0800-333-3532 | elea.com**

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión: Septiembre/2019

Sin T.A.C.C.

506625-02 1-pm-ep

Elea

TICAZAN®

TICAGRELOR 60 mg
TICAGRELOR 90 mg
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta
INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA: Cada comprimido recubierto de 60 mg contiene: Ticagrelor 60 mg; Excipientes: manitol, fosfato dibásico de calcio dihidrato, hidroxipropilcelulosa, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, Opadry 04F150002 RED (*). (*) Composición del Opadry 04F150002 RED: hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, dióxido de titanio, talco, óxido de hierro rojo. Cada comprimido recubierto de 90 mg contiene: Ticagrelor 90 mg; Excipientes: manitol, fosfato dibásico de calcio dihidrato, hidroxipropilcelulosa, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, Opadry 04B120000 YELOW (*). (*) Composición del Opadry 04B120000 YELOW: hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo. **ACCIÓN TERAPÉUTICA**: Ticagrelor pertenece al grupo terapéutico de los inhibidores de la agregación plaquetaria (excluyendo a la heparina). Código ATC: B01AC24.
INDICACIONES: Ticazan® está indicado para reducir la tasa de muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) o antecedentes de infarto agudo de miocardio (IAM). Durante los primeros 12 meses después de ocurrido el SCA es superior a clopidogrel. Ticazan® también reduce la tasa de trombosis dentro del stent en pacientes angiointervenidos para el tratamiento del SCA.
CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Mecanismo de acción: Ticagrelor, que pertenece a la clase química de la ciclopentil-triazolopirimidinas (CPTP), es un antagonista selectivo directo de los receptores del adenosín difosfato (ADP) que actúa sobre el receptor $P2Y_{12}$ del ADP con lo que puede prevenir la activación y agregación de las plaquetas. Es activo por vía oral y se une de forma reversible al receptor $P2Y_{12}$ del ADP en las plaquetas. El Ticagrelor y su principal metabolito activo no se unen al mismo lugar de unión del ADP, pero interaccionan con el receptor $P2Y_{12}$ en las plaquetas para impedir la transmisión de señales mediadas por la proteína G. Ticagrelor también aumenta los niveles de adenosina endógena locales mediante la inhibición del transportador equilibrativo de nucleósido-1 (ENT-1). Se ha documentado que Ticagrelor aumenta los siguientes efectos inducidos por la adenosina en sujetos sanos y en pacientes con SCA: vasodilatación (medida por el aumento del flujo sanguíneo coronario en voluntarios sanos y en pacientes con SCA; cefalea), inhibición de la función plaquetaria (en sangre completa humana *in vitro*) y disnea. Sin embargo, no está claramente dilucidada una relación entre los aumentos en adenosina observados y los resultados clínicos (por ej.: morbilidad-mortalidad). **Farmacodinamia:** Inicio de la acción: en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) estable que toman ácido acetilsalicílico (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 y 8 horas. El 90% de los pacientes presentó una IAP prolongada final >70% 2 horas después de administrar la dosis. Fin de la acción: en caso de programar un procedimiento de cirugía de revascularización miocárdica (CRM), notar que 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 75 mg a Ticagrelor 90 mg dos veces al día 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. **Farmacocinética**: 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*: Ticagrelor se absorbe rápidamente, con una mediana del t_{max} de 1,5 horas aproximadamente. La formación del principal metabolito circulante AR-C124910XX (también activo) de Ticagrelor es rápida, con una mediana del $t_{máx}$ de 2,5 horas aproximadamente. Tras una dosis única oral de Ticagrelor 90 mg en condiciones de ayuno en sujetos sanos, la $C_{máx}$ es de 529 ng/ml y el ABC es de 3.451 ng*h/ml. Las relaciones para el metabolito original son de 0,28 para la $C_{máx}$ y 0,42 para el ABC. La farmacocinética de Ticagrelor y AR-C124910XX en pacientes con antecedentes de IAM fue en general similar a la de la población con SCA. Basado en un análisis farmacocinético poblacional del estudio PEGASUS la mediana de la $C_{máx}$ para Ticagrelor fue de 391 ng/ml y el ABC fue de 3.801 ng*h/ml en el estado estacionario para Ticagrelor 60 mg. Para Ticagrelor 90 mg, la $C_{máx}$ fue de 627 ng/ml y el ABC fue de 6.255 ng*h/ml en el estado estacionario. La biodisponibilidad absoluta media del Ticagrelor se estimó en un 36%. La ingestión de una comida rica en grasas aumentó en un 21% el ABC de Ticagrelor y redujo en un 22% la $C_{máx}$ del metabolito activo, pero no tuvo efecto alguno en la $C_{máx}$ de Ticagrelor ni en el ABC 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. Ticagrelor en forma de comprimidos triturados mezclados con agua, administrados por vía oral o administrados a través de una sonda nasogástrica hasta el estómago, tiene una biodisponibilidad comparable a los comprimidos enteros con respecto al ABC y la $C_{máx}$ de Ticagrelor y el metabolito activo. La exposición inicial (0,5 y 1 hora después de la dosis) de los comprimidos triturados de Ticagrelor mezclados con agua fue mayor en comparación con la de los comprimidos enteros, con un perfil de concentración generalmente idéntico a partir de entonces (de 2 a 48 horas). *Distribución:* el volumen de distribución en estado de equilibrio del Ticagrelor es de 87,5 Ll. El Ticagrelor y el metabolito activo se unen en un gran porcentaje a las proteínas plasmáticas humanas (>99,0%). *Biotransformación:* CYP3A4 es la principal enzima responsable del metabolismo del Ticagrelor y la formación del metabolito activo, y sus interacciones con otros sustratos del CYP3A4 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 $P2Y_{12}$ 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 $C_{máx}$ como para el ABC) 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. *Población pediátrica:* el Ticagrelor no se ha evaluado en población pediátrica. *Género:* 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 severa (clearance de creatinina <30 ml/min) en comparación con sujetos con una función renal normal. *Insuficiencia hepática:* la $C_{máx}$ y el ABC del Ticagrelor fueron un 12% y un 23% mayores en los pacientes con insuficiencia hepática leve que en sujetos sanos correspondientes, respectivamente; sin embargo, el efecto antiagregante de Ticagrelor fue similar entre los dos grupos. No se necesita ajuste de dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve. No se ha estudiado el Ticagrelor en pacientes con insuficiencia hepática severa y no hay información farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En pacientes que tenían elevación moderada o severa de una o más pruebas de función hepática en el momento basal, las concentraciones plasmáticas de Ticagrelor fueron en promedio similares o ligeramente más altas en comparación con aquellos sin elevaciones basales. No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada. *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 ($C_{máx}$ y ABC) 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. La exposición en pacientes que se consideran hispanos o latinos fue similar a la de los blancos.
POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN: En el Síndrome Coronario Agudo (SCA): iniciar el tratamiento con Ticazan® con una dosis de carga de 180 mg (dos comprimidos de 90 mg). Continuar con 90 mg (un comprimido) dos veces por día. Se recomienda continuar el tratamiento con Ticazan® durante los próximos 12 meses de sucedido el SCA a menos que alguna situación clínica obligue a la interrupción.Antecedentes de Infarto Agudo de Miocardio (IAM): cuando se requiere ampliar el tratamiento en pacientes con antecedentes de IAM (de menos de un año de sucedido) y alto riesgo de eventos aterotrombóticos, la dosis recomendada de Ticazan® es de 60 mg dos veces por día. Este tratamiento se puede iniciar de forma ininterrumpida como tratamiento de continuación después del tratamiento inicial de un año con Ticazan® 90 mg u otro medicamento inhibidor del receptor de adenosin difosfato (ADP) en pacientes con SCA con alto riesgo de eventos aterotrombóticos. El tratamiento también puede iniciarse hasta dos años después del IAM o en el plazo de un año después de suspender el tratamiento previo con un inhibidor del receptor de ADP. Si fuera necesario un cambio de tratamiento, la primera dosis de Ticazan® se debe administrar 24 horas después de la última dosis del otro medicamento antiagregante plaquetario.No debe administrarse junto con otro medicamento inhibidor oral de las plaquetas P2Y12. Los pacientes tratados con Ticazan® también deben tomar una dosis baja de mantenimiento de AAS de 75-150 mg, diariamente, a menos que esté expresamente contraindicado. Los comprimidos deben ser administrados por vía oral. Ticazan® puede administrarse con o sin alimentos. Los pacientes que no pueden tragar los comprimidos enteros, estos comprimidos pueden triturarse en un polvo fino, mezclarse en medio vaso de agua y beberse inmediatamente. El vaso se debe enjuagar con medio vaso de agua adicional y beber el contenido. La mezcla también se puede administrar a través de una sonda nasogástrica (CH8 o mayor). Es importante lavar el interior de la sonda nasogástrica con agua después de la administración de la mezcla. *Olvido de una dosis:* se debe tratar de evitar faltas en el tratamiento. El paciente que olvidó tomar una dosis de Ticazan® debe tomar sólo un comprimido (su siguiente dosis) a su hora habitual. **Poblaciones especiales -** *Pacientes de edad avanzada:* no es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada. *Insuficiencia renal:* no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se dispone de datos respecto el tratamiento de pacientes en diálisis, por lo tanto, Ticagrelor no está recomendado en estos pacientes. *Insuficiencia hepática:* Ticagrelor no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa por lo que su uso en estos pacientes está contraindicado. Se cuenta con escasos datos en pacientes con insuficiencia hepática moderada, donde si bien no se recomienda el ajuste de la dosis, se recomienda tomar con precaución. En pacientes con insuficiencia hepática leve no es necesario ajustar la dosis. *Población pediátrica:* no se ha establecido la seguridad y eficacia de Ticagrelor en niños menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.
CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en su formulación. Hemorragia activa como úlcera péptica. Antecedentes de hemorragia intracraneal. Insuficiencia hepática severa. Administración concomitante de Ticagrelor con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir y atazanavir), debido a que la co-administración puede llevar a un aumento considerable en la exposición a Ticagrelor.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Riesgo de hemorragia: El uso de Ticagrelor en pacientes con alto riesgo conocido de hemorragia debe sopesarse frente a su beneficio en la prevención de eventos aterotrombóticos. Si está clínicamente indicado, Ticagrelor 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 reciente). El uso de Ticagrelor está contraindicado en pacientes con hemorragia activa, en aquellos con antecedentes de hemorragia intracraneal y en pacientes con insuficiencia hepática severa. *Pacientes con administración concomitante de medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia en el plazo de 24 horas para la administración de Ticagrelor* (por ejemplo, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), anticoagulantes orales y/o fibrinolíticos). La transfusión de plaquetas no revirtió el efecto antiplaquetario de Ticagrelor en voluntarios sanos y es poco probable que sea un beneficio clínico en pacientes con hemorragia. Administración concomitante de Ticagrelor con desmopresina: Debido a que no redujo el tiempo de sangrado, es improbable que la desmopresina sea eficaz para el manejo de acontecimientos hemorrágicos clínicos. El tratamiento antifibrinolítico (ácido aminocaproico o ácido tranexámico) y/o el tratamiento con factor recombinante VIIa puede aumentar la hemostasia. El tratamiento con Ticagrelor 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 odontólogo que están tomando Ticagrelor antes de programar cualquier cirugía y antes de tomar cualquier medicamento nuevo. De acuerdo a los resultados de un estudio (*PLATO*) en pacientes a los cuales los sometieron a una cirugía de revascularización miocárdica, la rama Ticagrelor presentó más hemorragias que la rama clopidogrel cuando se interrumpió el medicamento 1 día antes de la cirugía, pero obtuvo una tasa de hemorragias graves similar a la de clopidogrel cuando el Ticagrelor se interrumpe 2 o más días antes de la cirugía. Si un paciente va a someterse a una intervención quirúrgica programada y no se requiere un efecto antiagregante plaquetario, debe suspenderse el tratamiento con Ticagrelor 7 días antes de la intervención. **Pacientes con ACV isquémico previo**: A los pacientes que cursan un SCA y han tenido un ACV isquémico previo, se los puede tratar con Ticazan® por un periodo de hasta 12 meses. No se cuenta con datos de pacientes con IAM y ACV isquémico previo. No se recomienda el tratamiento más allá de un año en estos pacientes. **Insuficiencia hepática:** El uso de Ticagrelor está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa. En pacientes con insuficiencia hepática moderada la experiencia con Ticagrelor es limitada, por lo que se aconseja utilizar precaución en estos pacientes. **Pacientes con riesgo de bradicardia:** Al haberse observado pausas ventriculares, en su mayoría asintomáticas, en un estudio clínico, los pacientes con mayor riesgo de bradicardia (es decir, pacientes sin marcapasos que presenten enfermedad de nódulo sinusal, bloqueo AV de 2º o 3º grado, o síncope relacionado con bradicardia) fueron excluidos de los estudios principales en los que se evaluó la seguridad y la eficacia de Ticagrelor. Por consiguiente, debido a la experiencia clínica limitada, se recomienda administrar Ticagrelor con precaución en esos pacientes. Además, se debe tener precaución cuando se administre Ticagrelor de forma concomitante con medicamentos conocidos por inducir bradicardia. Sin embargo, no se observó ninguna evidencia de reacciones adversas clínicamente significativas tras la administración concomitante de uno o más medicamentos conocidos por inducir bradicardia (por ejemplo, betabloqueantes, antagonistas de los canales de calcio -diltiazem y verapamilo- y digoxina). Durante un subestudio, 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. **Disnea:** Se han notificado casos de disnea en pacientes tratados con Ticagrelor. La disnea normalmente es de intensidad leve o moderada y a menudo desaparece sin necesidad de interrumpir el tratamiento. Los pacientes con asma/enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) pueden presentar un aumento del riesgo absoluto de padecer disnea con Ticagrelor. Ticagrelor debe emplearse con precaución en pacientes con antecedentes 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 tolerado, debe interrumpirse el tratamiento con Ticagrelor. **Aumentos de creatinina:** Los niveles de creatinina pueden aumentar durante el tratamiento con Ticagrelor. No se ha determinado el mecanismo. Debe controlarse la función renal de acuerdo con la práctica médica habitual. En pacientes con SCA, se recomienda que también se controle la función renal un mes después de comenzar el tratamiento con Ticagrelor, prestando especial atención a los pacientes mayores de 75 años, pacientes con insuficiencia renal moderada a severa y aquellos que estén recibiendo tratamiento concomitante con un antagonista del receptor de la angiotensina (ARAII). **Aumento del ácido úrico:** Puede observarse hiperuricemia durante el tratamiento con Ticagrelor. Se aconseja tener precaución en pacientes con antecedentes de hiperuricemia o artritis gotosa. Como medida de precaución, no se recomienda el uso de Ticagrelor en pacientes con nefropatía por ácido úrico. **Otros:** No se recomienda la administración concomitante de Ticagrelor con dosis altas de mantenimiento de AAS (mayores a 300 mg/día). **Interrupción prematura:** La interrupción prematura de cualquier tratamiento antiagregante plaquetario, incluyendo Ticazan®, puede aumentar el riesgo de muerte cardiovascular (CV) o IM debido a la enfermedad subyacente del paciente. Por lo tanto, se debe evitar la interrupción prematura del tratamiento.

REACCIONES ADVERSAS - Resumen del perfil de seguridad: Se ha evaluado el perfil de seguridad de Ticagrelor en dos grandes ensayos clínicos de fase 3 (PLATO y PEGASUS) incluyendo a más de 39.000 pacientes. En PLATO, los pacientes que recibieron Ticagrelor tuvieron una mayor incidencia de suspensión del tratamiento debido a reacciones adversas que aquellos que recibieron clopidogrel (7,4% frente a 5,4%). En PEGASUS, los pacientes que recibieron Ticagrelor tuvieron una mayor incidencia de suspensión del tratamiento debido a reacciones adversas en comparación con el tratamiento con el placebo (16,1% para Ticagrelor 60 mg frente a 8,5% para placebo). Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes tratados con Ticagrelor fueron hemorragia y disnea. Se han identificado las siguientes reacciones adversas tras los estudios o se han notificado en experiencias post-comercialización con Ticagrelor (tabla 1). Las reacciones adversas se indican según la Clasificación de Órganos y Sistemas (SOC) de MedDRA. Dentro de cada SOC, las reacciones adversas se ordenan por frecuencia. Las frecuencias de reacciones adversas se ordenan según la siguiente clasificación: Muy frecuentes (>1/10). Frecuentes (>1/100 a <1/10). Poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100). Raras (>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 la frecuencia y Sistema de Clasificación de Órganos (SOC)

CLASIF. POR SISTEMAS Y ORGANOS (SOC)	MUY FRECUENTES	FRECUENTES	POCO FRECUENTES
Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incluyendo quistes y pólipos)			Hemorragias tumorales [a]
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Hemorragias por trastornos sanguíneos[b]		
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad incluyendo angioedema[c]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperuricemia[d]	Gota/Artritis gotosa	
Trastornos psiquiátricos			Confusión
Trastornos del sistema nervioso		Mareos, síncope, Dolor de cabeza	Hemorragia intracraneal
Trastornos oculares			Hemorragia ocular[e]
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	Hemorragia en el oído
Trastornos vasculares		Hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Hemorragias en el sistema respiratorio[f]	
Trastornos gastrointestinales		Hemorragia gastrointestinal[g], diarrea, náuseas, dispepsia, constipación	Hemorragia retroperitoneal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Hemorragias subcutáneas o dérmicas, exantema, prurito	
Trastornos musculoesqueléticos del tejido conectivo y del hueso			Hemorragias musculares[i]
Trastornos renales y urinarios		Hemorragia del tracto urinario[j]	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Hemorragia del aparato reproductor[k]
Exploraciones complementarias		Aumento de la creatinina sérica[d]	
Lesiones traumáticas,intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Hemorragia después del procedimiento, hemorragias traumáticas[l]	

a) por ejemplo, hemorragia por cáncer de vejiga, cáncer gástrico, cáncer de colon. b) por ejemplo, aumento de la tendencia a sufrir hematomas, hematomas espontáneos, diátesis hemorrágica. c) Identificado durante la post comercialización. d) Frecuencias derivadas de observaciones en analíticas (aumento del ácido úrico > límite superior de normalidad desde el valor basal por debajo o dentro del rango de referencia. Aumento de la creatinina >50% desde valor basal.) y no de la mera frecuencia de notificación de acontecimientos adversos.
e) por ejemplo, hemorragia conjuntival, retinal, intraocular.
f) por ejemplo, epistaxis, hemoptisis. g) por ejemplo, hemorragia gingival, hemorragia rectal, hemorragia por úlcera gástrica. h) por ejemplo, equimosis, hemorragia cutánea, petequias. i) por ejemplo, hemartrosis, hemorragia muscular. j) por ejemplo, hematuria, cistitis hemorrágica. k) por ejemplo, hemorragia vaginal, hematospermia, hemorragia posmenopáusica. l) por ejemplo, contusión, hematoma traumático, hemorragia traumática.

Descripción de algunas reacciones adversas - Hemorragias: En la tabla 2 se muestran los resultados globales de la frecuencia de hemorragia ocurridas en el estudio PLATO.

Tabla 2 - Análisis de los eventos hemorrágicos globales, estimaciones de Kaplan-Meier a los 12 meses (PLATO)

	Ticagrelor 90 mg dos veces al día N=9.235	Clopidogrel N=9.186	*valor 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 procedimiento	5,9	4,3	<0,0001
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 hematíes; 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 hematíes; 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. *valor *p* calculado desde el modelo de riesgos proporcionales Cox con el grupo de tratamiento como la única variable explicativa. Ticagrelor y clopidogrel no se diferenciaron en cuanto a las tasas de hemorragia. Sin embargo, hubo más hemorragia mayor + menor combinada con Ticagrelor en comparación con clopidogrel. Pocos pacientes incluidos presentaron hemorragias mortales: 20 (0,2%) con Ticagrelor y 23 (0,3%) con clopidogrel. Ni la edad, sexo, peso, raza, región geográfica, enfermedades coexistentes, tratamientos concomitantes y antecedentes clínicos, incluyendo ACV previo o accidente isquémico transitorio, pronosticaron una hemorragia total o 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 CRM*: el 42% de 1.584 pacientes (12% de una cohorte de investigación) que fueron sometidos a una cirugía de revascularización miocárdica (CRM) presentaron una hemorragia mayor mortal / potencialmente mortal sin diferencia entre los grupos de tratamiento. La hemorragia mortal relacionada con la CRM ocurrió en 6 pacientes de cada grupo de tratamiento. *Hemorragias no relacionadas con CRM y hemorragias no relacionadas con un procedimiento*: Ticagrelor y clopidogrel no se diferenciaron en cuanto a las hemorragias mayor mortal/potencialmente mortal no relacionadas con la CRM, pero las hemorragias mayor total, mayor según la escala TIMI y mayor + menor según la escala TIMI, fueron más comunes con Ticagrelor. 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). *Hemorragia intracraneal*: 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. Resultados de hemorragias en el estudio PEGASUS - En la tabla 3 se muestran los resultados globales de la frecuencia de hemorragia ocurridas en el estudio PEGASUS. Tabla 3 - Análisis de los eventos hemorrágicos globales, estimaciones de Kaplan-Meie los 36 meses (PEGASUS)

	Ticagrelor 60 mg dos veces al día N=6.958		**Placebo N=6.996**	
Criterios de valoración de seguridad	**%**	**Cociente de riesgo (IC 95%)**	**%**	**Valor p**
Categorías de hemorragias definidas por TIMI				
Mayor según la escala TIMI	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	<0,0001
Mortal	0,3	1,00 (0,44, 2,27)	0,3	1,0000
HIC	0,6	1,33 (0,77, 2,31)	0,5	0,3130
Otra Mayor según la escala TIMI	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	<0,0001
Mayor o Menor según la escala TIMI	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	<0,0001
Mayor o Menor según la escala TIMI o que precisa atención médica	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	<0,0001
Categorías de hemorragias definidas por PLATO				
PLATO Mayor	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	<0,0001
Mortal/Potencialmente mortal	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	<0,0001
Otra PLATO Mayor	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	<0,0001
PLATO Mayor o menor	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	<0,0001

Definición de las categorías de hemorragias - Mayor según la escala TIMI: hemorragia mortal, o cualquier hemorragia intracraneal, o signos clínicamente manifiestos de hemorragia asociada a caída en la hemoglobina (Hb) >5 g/dl, o cuando la Hb no esté disponible, una caída en el hematocrito del 15%. **Mortal:** evento hemorrágico que conduce directamente a la muerte en el plazo de 7 días. **HIC:** hemorragia intracraneal. **Otra mayor según la escala TIMI**: hemorragia mayor según la escala TIMI no mortal y no HIC. **Menor según la escala TIMI**: clínicamente aparente con un descenso de 3-5 g/dL en la hemoglobina. **Hemorragia que precisa atención médica según la escala TIMI**: hemorragia que precisa intervención, o que conduce a hospitalización, o que da lugar a evaluación. **Hemorragia PLATO mayor mortal/potencialmente mortal:** hemorragia mortal, o cualquier hemorragia intracraneal, o hemorragia intrapericardíaca con taponamiento cardíaco, o con choque hipovolémico o hipotensión grave que precisa vasopresores/inótropicos o cirugía o clínicamente aparente con disminución >5 g/dL en la hemoglobina o transfusión de ≥4 unidades de glóbulos rojos.
Otra PLATO mayor: hemorragia discapacitante significativamente, o clínicamente aparente con disminución de 3-5 g/dL en la hemoglobina, o 2-3 unidades de glóbulos rojos transfundidas. **PLATO menor**: precisa intervención médica para parar o tratar la hemorragia.
- *Hemorragia intracraneal (HIC)*: se notificaron HIC espontáneas en tasas similares para Ticagrelor 60 mg y placebo (n=13, 0,2% en ambos grupos de tratamiento). Las HIC traumáticas y procedimentales mostraron un menor aumento con el tratamiento con Ticagrelor 60 mg (n=15, 0,2%) comparado con placebo (n=10, 0,1%). Hubo 6 HIC mortales con Ticagrelor 60 mg y 5 HIC mortales con placebo. La incidencia de hemorragia intracraneal fue baja en ambos grupos de tratamiento dada la comorbilidad significativa y los factores de riesgo CV de la población en estudio. Disnea: En el estudio PLATO, los eventos adversos (EA) relacionados con la disnea (disnea, disnea en reposo, disnea de esfuerzo, disnea paroxística nocturna y disnea nocturna), en conjunto se registraron en un 13,8% de los pacientes tratados con Ticagrelor 90 mg dos veces al día y en un 7,8% de los pacientes tratados con clopidogrel 75 mg una vez al día. 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). La mayoría de eventos adversos de disnea fueron de intensidad leve a moderada y frecuentemente se resolvieron sin necesidad de suspender el 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% con clopidogrel). Ticagrelor debe emplearse con precaución en pacientes con antecedentes de asma y/o EPOC. Aproximadamente el 30% los casos remitieron en el plazo de 7 días. El estudio PLATO incluía pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva inicial, EPOC o asma; era más probable que estos pacientes, así como los pacientes de edad avanzada, registraran disnea. Para Ticagrelor, 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 Ticagrelor no está asociada a la aparición o empeoramiento de una enfermedad cardíaca o pulmonar. Ticagrelor no afecta las pruebas de la función respiratoria. En el estudio PEGASUS se notificó disnea en el 14,2% de los pacientes que recibieron Ticagrelor 60 mg dos veces al día y en el 5,5% de los pacientes que recibieron placebo. Como en el estudio PLATO, la disnea notificada con mayor frecuencia fue leve o moderada en intensidad. Los pacientes que notificaron disnea tendían a ser personas más mayores y padecían disnea, EPOC o asma más

frecuentemente en los valores iniciales. Alteraciones de parámetros de laboratorio: Aumentos de ácido úrico: En el estudio PLATO, el ácido úrico sérico 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. Las cifras correspondientes en el estudio PEGASUS fueron 9,1%, 8,8% y 5,5% con Ticagrelor 90 mg, 60 mg y placebo, respectivamente. La media de ácido úrico sérico 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. En el estudio PEGASUS, se observó un aumento reversible en los niveles medios de ácido úrico del 6,3% y 5,6% para Ticagrelor 90 mg y 60 mg, respectivamente, frente a una disminución del 1,5% en el grupo de placebo. En el estudio PLATO, la frecuencia de artritis gotosa fue de 0,2% para Ticagrelor frente a 0,1% para clopidogrel. Las cifras correspondientes de gota/artritis gotosa en el estudio PEGASUS fueron 1,6%, 1,5% y 1,1% para Ticagrelor 90 mg, 60 mg y placebo, respectivamente. 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 de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas al Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio ELEA PHOENIX S.A, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@elea.com o telefónicamente al 0800-333-3532. **Interacciones con otros medicamentos y alimentos**: 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 Ticagrelor -** *Medicamentos metabolizados por CYP3A4: Inhibidores del CYP3A4:* inhibidores potentes del CYP3A4. La administración concomitante de ketoconazol y Ticagrelor aumentó la $C_{máx}$ y el AUC del Ticagrelor 2,4 y 7,3 veces, respectivamente. La $C_{máx}$ 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 por tanto la administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 con Ticagrelor está contraindicada. Inhibidores moderados del CYP3A4, La administración concomitante de diltiazem y Ticagrelor aumentó la $C_{máx}$ en un 69% y el AUC 2,7 veces, y redujo la $C_{máx}$ 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 Ticagrelor. *Inductores del CYP3A:* la administración concomitante de rifampicina y Ticagrelor redujo la $C_{máx}$ y el AUC del Ticagrelor en un 73% y un 86%, respectivamente. La $C_{máx}$ del metabolito activo no varió y el AUC se redujo en un 46%, respectivamente. Cabe esperar que otros inductores del CYP3A (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina y fenobarbital) reduzcan también la exposición a Ticagrelor. La administración concomitante de Ticagrelor e inductores potentes del CYP3A puede disminuir la exposición y eficacia de Ticagrelor, por tanto no se recomienda su uso concomitante con Ticagrelor. *Ciclosporina (inhibidor de la P-gp y el CYP3A):* la administración concomitante de ciclosporina (600 mg) con Ticagrelor aumentó la C_{max} 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_{max} disminuyó en un 15% en presencia de ciclosporina. No hay datos disponibles sobre el uso concomitante de Ticagrelor con otros principios activos que también son inhibidores potentes de la 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. *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 hemostasis deberán ser usados con precaución en combinación con Ticagrelor. Se ha observado un incremento de 2 veces en la exposición de Ticagrelor tras el consumo diario de grandes cantidades de jugo de pomelo (3 x 200 ml). No se espera que la magnitud de este aumento de la exposición sea clínicamente relevante para la mayoría de los pacientes. **Efectos de Ticagrelor sobre otros medicamentos -** *Medicamentos metabolizados por CYP3A4: Simvastatina:* la administración concomitante de Ticagrelor y simvastatina aumentó la $C_{máx}$ de la simvastatina en un 81% y el AUC en un 56%, y también aumentó la $C_{máx}$ 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 reacciones adversas de la simvastatina y debe sopesarse frente a los beneficios potenciales. La simvastatina no afectó a las concentraciones plasmáticas del Ticagrelor. Ticagrelor puede tener un efecto similar sobre la lovastatina. No se recomienda el uso concomitante de Ticagrelor con dosis de simvastatina o lovastatina mayores de 40 mg/día. *Atorvastatina*: la administración concomitante de atorvastatina y Ticagrelor aumentó la $C_{máx}$ del ácido de atorvastatina en un 23% y el AUC en un 36%. Se observaron incrementos similares en el AUC y la $C_{máx}$ de todos los metabolitos del ácido de atorvastatina. Esos incrementos no se consideran clínicamente significativos. *Otras estatinas:* no se puede excluir un efecto similar sobre otras estatinas metabolizadas por CYP3A4. En ensayos clínicos los pacientes que recibieron Ticagrelor tomaron diversas estatinas, sin problemas asociados con la seguridad de la estatina en el 93% de la cohorte que tomaban estos medicamentos. Ticagrelor es un inhibidor leve del CYP3A4. No se recomienda la administración concomitante de Ticagrelor con sustratos del CYP3A4 con índices terapéuticos estrechos (por ejemplo, cisapride y alcaloides del cornezuelo del centeno) ya que puede aumentar la exposición a estos medicamentos. *Sustratos de la P-gp (incluyendo la digoxina y ciclosporina):* la administración concomitante de Ticagrelor aumentó la $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ 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 Ticagrelor. 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. *Medicamentos metabolizados por CYP2C9:* La administración concomitante de Ticagrelor 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 Ticagrelor 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 Ticagrelor con levonorgestrel y etinilestradiol tenga un efecto clínicamente relevante en la eficacia de los anticonceptivos orales. *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 Ticagrelor de forma concomitante con medicamentos conocidos por inducir bradicardia. Sin embargo, no se observó ninguna evidencia de reacciones adversas clínicamente significativas en ensayos clínicos tras la administración concomitante de uno o más medicamentos conocidos por inducir bradicardia (por ejemplo, betabloqueantes, antagonistas de los canales de calcio - cómo diltiazem y verapamilo - y digoxina). *Otros tratamientos concomitantes:* En estudios clínicos, Ticagrelor se administró en muchos casos junto con AAS, inhibidores de la bomba de protones, estatinas, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) 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. No se observó ninguna evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas con estos medicamentos. La administración concomitante de Ticagrelor 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 Ticagrelor con medicamentos conocidos por alterar la hemostasis. Debido a las notificaciones de anomalías hemorrágicas cutáneas con ISRS (Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina por ejemplo, paroxetina, sertralina y citalopram) se recomienda precaución al administrar ISRS con Ticagrelor, debido a que esto puede aumentar el riesgo de hemorragia. **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 Ticagrelor. **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. Ticagrelor 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. No se puede excluir el riesgo para neonatos/lactantes. Debe decidirse si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con Ticagrelor, 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. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La influencia de Ticagrelor sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Durante el tratamiento con Ticagrelor se han notificado mareos y confusión. Por lo tanto, los pacientes que experimenten estos síntomas deben tener precaución mientras conducen o utilizan máquinas. **SOBREDOSIFICACIÓN**: 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. En caso de una sobredosis, pueden ocurrir las posibles reacciones adversas descritas anteriormente y se debe considerar la monitorización ECG. No existe actualmente ningún antídoto conocido para neutralizar los efectos de Ticagrelor, y no cabe esperar que el medicamento sea dializable. El tratamiento de la sobredosis debe realizarse conforme a la práctica médica habitual local. El efecto esperado de una sobredosis de Ticagrelor es la duración prolongada del riesgo de hemorragias asociada a la inhibición plaquetaria. Es poco probable que una transfusión de plaquetas sea un beneficio clínico en pacientes con hemorragia. Si apareciera hemorragia, deben tomarse otras medidas de apoyo oportunas. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: Tel. (011) 4962-6666/2247. HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777. CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-333-0160. Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532.

PRESENTACIONES: TICAZAN 60 mg: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.
TICAZAN 90 mg: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento. La fecha de vencimiento se encuentra en el embalaje exterior y en cada blíster. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.
Conservar a temperatura ambiente inferior a 25ºC, en su envase original. No utilizar este medicamento si observa algún deterioro o indicios de manipulación del envase del medicamento.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO.

Especialidad Medicinal Autorizad por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 59.072
Director Técnico: Alfredo Boccardo, Farmacéutico.
Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. J.G. Lemos 2809, Los Polvorines, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532. www.elea.com

Última revisión: Septiembre 2019.

Elea