FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ticagrelor Sandoz 60 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Ticagrelor Sandoz 90 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ticagrelor Sandoz 60 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido recubierto con película contiene 60 mg de ticagrelor.

Ticagrelor Sandoz 90 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido recubierto con película contiene 90 mg de ticagrelor.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Ticagrelor Sandoz 60 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimidos redondos, biconvexos, de color rosa, marcados con ”60” en un lado y lisos en el otro, con un diámetro de 8,6 mm ± 5 %.

Ticagrelor Sandoz 90 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimidos redondos, biconvexos, de color amarillo, marcados con ”90” en un lado y lisos en el otro, con un diámetro de 9,6 mm ± 5 %.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Ticagrelor, administrado conjuntamente con ácido acetilsalicílico (AAS), está indicado para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos con

- síndromes coronarios agudos (SCA) o
- antecedentes de infarto de miocardio (IM) y alto riesgo de desarrollar un acontecimiento aterotrombótico (ver secciones 4.2 y 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Los pacientes tratados con ticagrelor también deben tomar una dosis baja de mantenimiento de AAS de 75-150 mg, diariamente, a menos que esté expresamente contraindicado.

Síndromes coronarios agudos
El tratamiento con ticagrelor debe iniciarse con una única dosis de carga de 180 mg (dos comprimidos de 90 mg) y luego continuar con ticagrelol 90 mg dos veces al día. Se recomienda continuar el tratamiento con 90 mg dos veces al día durante 12 meses en pacientes con SCA, a menos que la interrupción esté clínicamente indicada (ver sección 5.1).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se puede considerar la suspensión del tratamiento con AAS después de 3 meses en pacientes con SCA que han sido sometidos a un procedimiento de intervención coronaria percutánea (ICP) y tienen un riesgo más alto de hemorragia. En ese caso, se debe continuar con ticagrelor en monoterapia como terapia antiplaquetaria simple durante 9 meses (ver sección 4.4).

Antecedentes de infarto de miocardio
Ticagrelor 60 mg dos veces al día es la dosis recomendada cuando se requiere un tratamiento prolongado para pacientes con antecedentes de IM de al menos un año y un alto riesgo de un acontecimiento aterotrombótico (ver sección 5.1). El tratamiento puede iniciarse sin interrupción como terapia de continuación después del tratamiento inicial de un año con ticagrelor 90 mg u otro inhibidor del receptor de adenosina difosfato (ADP) en pacientes con SCA con un riesgo alto de sufrir un acontecimiento aterotrombótico. El tratamiento también puede iniciarse hasta 2 años después del IM, o dentro de un año después de suspender el tratamiento previo con inhibidores del receptor ADP. Hay escasos datos de eficacia y seguridad de ticagrelor más allá de 3 años de tratamiento ampliado.

Si se necesita un cambio de tratamiento, la primera dosis de ticagrelor debe administrarse 24 horas después de la última dosis del otro medicamento antiagregante plaquetario.

Dosis olvidada
Deben evitarse también faltas en el tratamiento. Un paciente que olvide una dosis de ticagrelor debe tomar solo un comprimido (su próxima dosis) a la hora programada.

Poblaciones especiales

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

Insuficiencia renal
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática
Ticagrelor no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave y, por lo tanto, su uso en estos pacientes está contraindicado (ver sección 4.3). Hay solo datos escasos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se recomienda el ajuste de la dosis, pero ticagrelor se debe tomar con precaución (ver secciones 4.4 y 5.2). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver sección 5.2).

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de ticagrelor en niños menores de 18 años. No existe un uso relevante de ticagrelor en niños con anemia de células falciformes (ver secciones 5.1 y 5.2).

Forma de administración

Vía oral.
Ticagrelor se puede administrar con o sin alimentos.
Para los pacientes que no pueden tragar el (los) comprimido(s) entero(s), se pueden triturar en un polvo fino y mezclarse en medio vaso de agua y beberse inmediatamente. El vaso se debe enjuagar con otro medio vaso de agua y beber el contenido. La mezcla también se puede administrar a través de una sonda nasogástrica (CH8 o superior). Es importante enjuagar la sonda nasogástrica con agua después de la administración de la mezcla.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver sección 4.8).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Hemorragia patológica activa.
- Antecedentes de hemorragia intracraneal (ver sección 4.8).
- Insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.2).
- La administración concomitante de ticagrelor con inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir y atazanavir), ya que la administración concomitante puede dar lugar a un aumento considerable de la exposición a ticagrelor (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Riesgo de hemorragia
El uso de ticagrelor en pacientes con alto riesgo conocido de hemorragia debe sopesarse frente a su beneficio en términos de prevención de acontecimientos aterotrombóticos (ver las secciones 4.8 y 5.1). 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 activa o reciente) o que tienen mayor riesgo de sufrir un traumatismo. El uso de ticagrelor está contraindicado en pacientes con hemorragia patológica activa, en aquellos con antecedentes de hemorragia intracraneal y en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).
- Pacientes con administración concomitante de medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia (por ejemplo, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), anticoagulantes orales y/o fibrinolíticos) en el plazo de 24 horas para la administración de ticagrelor.

En dos estudios controlados aleatorizados (TICO y TWILIGHT) en pacientes con SCA que han sido sometidos a un procedimiento de ICP con stent fármaco activo, retirando el AAS después de 3 meses de terapia antiagregante plaquetaria doble con ticagrelor y AAS (DAPT, por sus siglas en inglés), y continuando con ticagrelor en monoterapia como terapia antiplaquetaria simple (SAPT, por sus siglas en inglés) durante 9 y 12 meses, respectivamente, se ha demostrado que el riesgo de hemorragia disminuye sin que se observe un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) en comparación con DAPT continuado. La decisión de suspender el tratamiento con AAS después de 3 meses y continuar con ticagrelor en monoterapia como terapia antiplaquetaria simple durante 9 meses en pacientes con un riesgo más alto de hemorragia debe basarse en el criterio clínico considerando el riesgo de hemorragias versus el riesgo de eventos trombóticos (ver sección 4.2).

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. Dado que la administración concomitante de ticagrelor con desmopresina no redujo el tiempo de sangrado, es improbable que la desmopresina sea eficaz para el manejo de acontecimientos hemorrágicos clínicos (ver sección 4.5).

El tratamiento antifibrinolítico (ácido aminocaproico o ácido tranexámico) y/o el tratamiento con factor recombinante VIIa pueden 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 dentista de que están tomando ticagrelor antes de programar cualquier cirugía y antes de tomar cualquier medicamento nuevo.

En los pacientes del estudio PLATO sometidos a un injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC), ticagrelor presentó más hemorragias que clopidogrel cuando se interrumpió 1 día antes de la cirugía, pero obtuvo una tasa de hemorragias graves similar a la de clopidogrel después de la interrupción del tratamiento 2 o más días antes de la cirugía (ver sección 4.8). Si un paciente va a someterse a una intervención quirúrgica programada y no se requiere un efecto antiagregante plaquetario, debe suspenderse el tratamiento con ticagrelor 5 días antes de la intervención (ver sección 5.1).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Pacientes con ictus isquémico previo
Se puede tratar a los pacientes con SCA con ictus isquémico previo con ticagrelor hasta 12 meses (estudio PLATO).

En PEGASUS, no se incluyeron pacientes con antecedentes de IM con ictus isquémico previo. Por tanto, a falta de datos, 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 grave (ver las secciones 4.2 y 4.3). Hay experiencia limitada con ticagrelor en pacientes con insuficiencia hepática moderada, por tanto, se aconseja precaución en estos pacientes (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Pacientes con riesgo de acontecimientos de bradicardia
La monitorización electrocardiográfica con Holter ha mostrado un aumento en la frecuencia de pausas ventriculares, en su mayoría asintomáticas, durante el tratamiento con ticagrelor comparado con clopidogrel. Los pacientes con mayor riesgo de acontecimientos de bradicardia (es decir, pacientes sin marcapasos que presenten síndrome de disfunción de nódulo sinusal, bloqueo AV de 2º o 3º grado, o síncope relacionado con bradicardia) han sido 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 (ver sección 5.1).

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 en el estudio PLATO tras la administración concomitante de uno o más medicamentos conocidos por inducir bradicardia (por ejemplo, 96% betabloqueantes, 33% antagonistas de los canales de calcio, diltiazem y verapamilo y 4% digoxina) (ver sección 4.5).

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

Se han notificado eventos bradiarrítmicos y bloqueos AV en pacientes en tratamiento con ticagrelor tras su comercialización (ver sección 4.8), principalmente en pacientes con SCA, en los que la isquemia cardiaca y el tratamiento concomitante con medicamentos que reducen la frecuencia cardiaca o afectan a la conducción cardiaca son factores de confusión potenciales. Se debe evaluar la condición clínica del paciente y la medicación concomitante como posibles causas antes de ajustar el tratamiento.

Disnea
La disnea se notificó 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. Para consultar más detalles, ver sección 4.8.

Apnea central del sueño
En el ámbito de la poscomercialización en pacientes que tomaban ticagrelor, se ha notificado apnea central del sueño que incluye respiración de Cheyne-Stokes. Si se sospecha apnea central del sueño, se deben considerar evaluaciones clínicas adicionales.

Aumentos de creatinina

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 ≥75 años, pacientes con insuficiencia renal moderada/grave y aquellos que estén recibiendo tratamiento concomitante con un antagonista del receptor de la angiotensina (ARA).

Aumento del ácido úrico
Puede darse hiperuricemia durante el tratamiento con ticagrelor (ver sección 4.8). 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.

Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT)
Se ha notificado Púrpura Trombocitopénica Trombótica con el uso de ticagrelor muy raramente. Se caracteriza por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática asociada con hallazgos neurológicos, disfunción renal o fiebre. PTT es una condición potencialmente mortal que requiere un tratamiento inmediato que incluya plasmaféresis.

Interferencia con el test de función plaquetaria para diagnosticar trombocitopenia inducida por heparina (TIH)
En el test de activación plaquetaria inducida por heparina (APIH) para diagnosticar TIH, los anticuerpos anti-factor plaquetario 4/heparina en el suero del paciente activan las plaquetas de donantes sanos en presencia de heparina.
Se han notificado resultados falsos negativos en el test de la función plaquetaria (para incluir, pero puede no limitarse al test de APIH) para TIH en pacientes a los que se les ha administrado ticagrelor. Esto está relacionado con la inhibición del receptor-$P2Y_{12}$ en las plaquetas del donante sano en el test por ticagrelor en el suero/plasma del paciente. Se requiere información del tratamiento concomitante con ticagrelor para la interpretación de los tests de la función plaquetaria para TIH.
En pacientes que han desarrollado TIH, se debe evaluar el beneficio-riesgo del tratamiento continuado con ticagrelor, teniendo en consideración el estado protrombótico de TIH y el aumento del riesgo de sangrado con el tratamiento concomitante de anticoagulante y ticagrelor.

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

Interrupción prematura
La interrupción prematura de cualquier tratamiento antiagregante plaquetario, incluyendo ticagrelor, puede aumentar el riesgo de muerte cardiovascular (CV), IM o ictus debido a la enfermedad subyacente del paciente.
Por lo tanto, se debe evitar la interrupción prematura del tratamiento.

Ticagrelor Sandoz contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Efectos de medicamentos y otros productos sobre ticagrelor

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Inhibidores del CYP3A4

- Inhibidores potentes del CYP3A4: la administración concomitante de ketoconazol y ticagrelor aumentó la C_{max} y el AUC de ticagrelor 2,4 y 7,3 veces, respectivamente. La C_{max} 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 (ver sección 4.3).
- Inhibidores moderados del CYP3A4: la administración concomitante de diltiazem y ticagrelor aumentó la C_{max} en un 69% y el AUC 2,7 veces, y redujo la C_{max} del metabolito activo en un 38%, sin cambios en el AUC. 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.
- Se ha observado un incremento de 2 veces en la exposición de ticagrelor tras el consumo diario de grandes cantidades de zumo de pomelo (3x200 ml). No se espera que la magnitud de este aumento de la exposición sea clínicamente relevante para la mayoría de los pacientes.

Inductores del CYP3A

La administración concomitante de rifampicina y ticagrelor redujo la C_{max} y el AUC de ticagrelor en un 73% y un 86%, respectivamente. La C_{max} 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 Cmax y el AUC de ticagrelor 2,3 veces y 2,8 veces, respectivamente. El AUC del metabolito activo aumentó en un 32% y la Cmax disminuyó en un 15% en presencia de ciclosporina.

No hay datos disponibles sobre el uso concomitante de ticagrelor con otros principios activos que también son inhibidores potentes de la P-gp e inhibidores moderados del CYP3A4 (por ejemplo, verapamilo, 6 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 ticagrelor solo. Si están clínicamente indicados, los medicamentos que alteran la hemostasis deberán ser usados con precaución en combinación con ticagrelor.

En pacientes con SCA tratados con morfina, se ha observado una exposición retrasada y disminuida a inhibidores orales del $P2Y_{12}$, incluyendo ticagrelor y su metabolito activo (35% de reducción en la exposición a ticagrelor). Esta interacción puede estar relacionada con la reducción de la motilidad gastrointestinal y aplica a otros opioides. Se desconoce la relevancia clínica, pero los datos indican una potencial reducción de la eficacia de ticagrelor en pacientes a los que se les administra ticagrelor y morfina de manera concomitante. En pacientes con SCA, en los que no se puede suprimir la morfina y la inhibición rápida del $P2Y_{12}$ se considere crucial, se puede considerar el uso de un inhibidor de $P2Y_{12}$ parenteral.

Efectos de ticagrelor sobre otros medicamentos

Medicamentos metabolizados por CYP3A4

- Simvastatina: la administración concomitante de ticagrelor y simvastatina aumentó la C_{max} de la simvastatina en un 81% y el AUC en un 56%, y también aumentó la C_{max} 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

podría provocar reacciones adversas de la simvastatina y debe sopesarse frente a los beneficios potenciales. La simvastatina no afectó a las concentraciones plasmáticas de 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.

- Atorvastatina: la administración concomitante de atorvastatina y ticagrelor aumentó la C_{max} del ácido de atorvastatina en un 23% y el AUC en un 36%. Se observaron incrementos similares en el AUC y la C_{max} de todos los metabolitos del ácido de atorvastatina. Esos incrementos no se consideran clínicamente significativos.
- No se puede excluir un efecto similar sobre otras estatinas metabolizadas por CYP3A4. Los pacientes en PLATO que recibieron ticagrelor tomaron diversas estatinas, sin problemas asociados con la seguridad de la estatina en el 93% de la cohorte de PLATO que tomaban estos medicamentos.

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

Sustratos de la P-gp (incluyendo digoxina y ciclosporina)
La administración concomitante de ticagrelor aumentó la C_{max} 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_{max} 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 ticagrelor no es un inhibidor del CYP2C9 y, por tanto, es improbable que altere el metabolismo mediado por CYP2C9 de medicamentos como warfarina y tolbutamida.

Rosuvastatina (sustrato de BCRP)
Se ha demostrado que ticagrelor aumenta las concentraciones de rosuvastatina, lo que puede resultar en un mayor riesgo de miopatía, incluida la rabdomiólisis. Debe considerarse el balance entre los beneficios de la prevención de eventos cardiovasculares adversos mayores mediante el uso de rosuvastatina y los riesgos asociados al aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina.

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 de 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 (ver sección 4.4). Sin embargo, no se observó ninguna evidencia de reacciones adversas clínicamente significativas en el estudio PLATO tras la administración concomitante de uno o más medicamentos conocidos por inducir bradicardia (por ejemplo, 96% betabloqueantes, 33% antagonistas de los canales de calcio, diltiazem y verapamilo y 4% digoxina).

Otros tratamientos concomitantes

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 (ver sección 5.1). 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 (por ejemplo, paroxetina, sertralina y citalopram) se recomienda precaución al administrar ISRS con ticagrelor, debido a que esto puede aumentar el riesgo de hemorragia.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil
Las mujeres en edad fértil deben tomar métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo durante el tratamiento con 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 (ver sección 5.3). 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 (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo para neonatos/lactantes. Debe decidirse si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con ticagrelor, teniendo en consideración el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
Se ha evaluado el perfil de seguridad de ticagrelor en dos grandes ensayos de resultados de fase 3 (PLATO y PEGASUS) incluyendo a más de 39.000 pacientes (ver sección 5.1).

En PLATO, los pacientes que recibieron ticagrelor tuvieron una mayor incidencia de suspensión del tratamiento debido a acontecimientos adversos 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 acontecimientos adversos en comparación con el tratamiento con AAS solo (16,1% para ticagrelor 60 mg con AAS frente a 8,5% para el tratamiento con AAS solo). Las reacciones

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

adversas notificadas con más frecuencia en pacientes tratados con ticagrelor fueron hemorragia y disnea (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

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. La frecuencia de las reacciones adversas se define mediante la siguiente convención: 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)

SOC	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	No conocida
Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incluyendo quistes y pólipos)			Hemorragias tumorales[a]	
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Hemorragias por trastornos sanguíneos[b]			Púrpura trombocitopénica trombótica[c]
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[m]	
Trastornos oculares			Hemorragia ocular[e]	
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	Hemorragia en el oído	
Trastornos cardiacos				Bradiarritmia, bloqueo AV[c]
Trastornos vasculares		Hipotensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Hemorragias en el sistema respiratorio[f]		
Trastornos gastrointestinales		Hemorragia gastrointestinal[g], diarrea,	Hemorragia retroperitoneal	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

SOC	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	No conocida
		náuseas, dispepsia, estreñimiento		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Hemorragias subcutáneas o dérmicas[h], 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			Hemorragias 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 poscomercialización

[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

[m] por ejemplo, hemorragia intracraneal espontánea, relacionada con el procedimiento o traumática

Descripción de algunas reacciones adversas

Hemorragias

Resultados de hemorragias en el estudio PLATO

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Ticagrelor 90 mg dos veces al día N=9.235	Clopidogrel N=9.186	*p-valor**
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.

* *p*-valor 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 PLATO Mayor Mortal/Potencialmente Mortal, hemorragia PLATO Mayor Total, Hemorragia Mayor según la escala de TIMI o Hemorragia Menor según la escala de TIMI (Tabla 2). Sin embargo, hubo más hemorragia PLATO Mayor + Menor combinada con ticagrelor en comparación con clopidogrel. Pocos pacientes incluidos en PLATO presentaron hemorragias mortales: 20 (0,2%) con ticagrelor y 23 (0,3%) con clopidogrel (ver sección 4.4).

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

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

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

Hemorragias intracraneales:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 PEGASUS
En la Tabla 3 se muestran los resultados generales de acontecimientos de hemorragias en el estudio PEGASUS.

Tabla 3 – Análisis de acontecimientos de hemorragias globales, estimaciones de Kaplan-Meier a 36 meses (PEGASUS)

	Ticagrelor 60 mg dos veces al día + AAS N=6.958		**AAS solo N=6.996**	
Criterios de valoración de la seguridad	**%KM**	**Cociente de riesgo (Hazard Ratio) (IC 95%)**	**%KM**	***p*-valor**
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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 (Hgb) >50 g/l, o cuando la Hgb no esté disponible, una caída en el hematocrito (Hct) del 15%.
Mortal: Acontecimiento 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 30-50 g/l 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 presores/inótropos o cirugía O clínicamente aparente con disminución >50 g/l en la hemoglobina o transfusión de ≥4 unidades de hematíes.
Otra PLATO mayor: Hemorragia discapacitante significativamente, O clínicamente aparente con disminución de 30-50 g/l en la hemoglobina, O 2-3 unidades de glóbulos rojos transfundidas.
PLATO menor: Precisa intervención médica para parar o tratar la hemorragia.

En PEGASUS, la hemorragia mayor según la escala TIMI para ticagrelor 60 mg dos veces al día fue mayor que para AAS solo. No se observó aumento en el riesgo de hemorragia para hemorragia mortal y se observó solo un aumento menor en las hemorragias intracraneales, comparado con el tratamiento con AAS solo. Se dieron pocos acontecimientos de hemorragias mortales en el estudio, 11 (0,3%) con ticagrelor 60 mg y 12 (0,3%) con el tratamiento con AAS solo.
El aumento en el riesgo observado de hemorragia mayor según la escala TIMI con ticagrelor 60 mg se debió principalmente a una mayor frecuencia de otras hemorragias mayores según la escala TIMI motivadas por acontecimientos en la SOC gastrointestinal.

Se observaron patrones hemorrágicos aumentados similares al tipo mayor según la escala TIMI para las categorías de hemorragias mayor o menor según la escala TIMI y PLATO mayor y PLATO mayor o menor (ver Tabla 3). La suspensión del tratamiento debida a hemorragia fue más frecuente con ticagrelor 60 mg comparado con tratamiento con AAS solo (6,2% y 1,5%, respectivamente). La mayoría de estas hemorragias fueron de menor gravedad (clasificadas como hemorragias que precisan atención médica según la escala TIMI), por ejemplo, epistaxis, contusiones y hematomas.

El perfil de hemorragias de ticagrelor 60 mg fue constante entre múltiples subgrupos predefinidos (por ejemplo, por edad, sexo, peso, raza, región geográfica, enfermedades concomitantes, tratamiento concomitante y antecedentes médicos) para los acontecimientos de hemorragias del tipo mayor según la escala TIMI, mayor o menor según la escala TIMI o PLATO mayor.

Hemorragia intracraneal
Se notificaron HIC espontáneas en tasas similares para ticagrelor 60 mg y tratamiento con AAS solo (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 tratamiento con AAS solo (n=10, 0,1%). Hubo 6 HIC mortales con ticagrelor 60 mg y 5 HIC mortales con tratamiento con AAS solo. 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Disnea, una sensación de falta de aire, se ha notificado en pacientes tratados con ticagrelor. En el estudio PLATO, los acontecimientos adversos (AA) relacionados con la disnea (disnea, disnea en reposo, disnea de esfuerzo, disnea paroxística nocturna y disnea nocturna), en conjunto se registró en un 13,8% de los pacientes tratados con ticagrelor y en un 7,8% de los pacientes tratados con clopidogrel. Los investigadores consideraron la disnea causalmente relacionada con el tratamiento en el 2,2% de los pacientes tratados con ticagrelor y en el 0,6% de los tratados con clopidogrel en el estudio PLATO, y pocos casos fueron graves (0,14% ticagrelor; 0,02% clopidogrel), (ver sección 4.4).
La mayoría de los acontecimientos adversos de disnea fueron de intensidad leve a moderada y la mayoría se notificaron como un único episodio poco después de comenzar 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 0,00% con clopidogrel). En términos absolutos, este riesgo fue mayor en la población global de PLATO. Ticagrelor debe emplearse con precaución en pacientes con antecedentes de asma y/o EPOC (ver sección 4.4).

Aproximadamente el 30% los casos remitieron en el plazo de 7 días. El estudio PLATO incluía pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva inicial, 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 (ver sección 4.4). 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 AAS solo. Como en el estudio PLATO, la disnea notificada con mayor frecuencia fue leve o moderada en intensidad (ver sección 4.4). Los pacientes que notificaron disnea tendían a ser personas más mayores y padecían disnea, EPOC o asma más frecuentemente en los valores iniciales.

Exploraciones complementarias
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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

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

En caso de una sobredosis, pueden ocurrir las posibles reacciones adversas descritas anteriormente y se debe considerar la monitorización ECG.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No existe actualmente ningún antídoto conocido para neutralizar los efectos de ticagrelor, y ticagrelor no es dializable (ver sección 5.2). 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 (ver sección 4.4). Si apareciera hemorragia, deben tomarse otras medidas de apoyo oportunas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción
Este medicamento contiene ticagrelor, un principio activo que pertenece a la clase química de la ciclopentiltriazolopirimidinas (CPTP), que es un antagonista oral, de acción directa, selectivo y de unión reversible de los receptores P2Y12, que previene la activación y agregación de las plaquetas dependiente de P2Y12 mediada por el ADP. Ticagrelor no previene de la unión del ADP, pero cuando se une al receptor P2Y12 previene la transmisión de señales inducida por el ADP. Dado que las plaquetas participan en la iniciación y/o evolución de las complicaciones trombóticas de la enfermedad aterosclerótica, la inhibición de la función plaquetaria ha mostrado reducir el riesgo de acontecimientos CV tales como muerte, IM o ictus.

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 (ej.: morbilidad-mortalidad).

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

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

Datos sobre el cambio de tratamiento
El cambio de clopidogrel 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 (ver sección 4.2).

Eficacia clínica y seguridad
La evidencia clínica de la eficacia y seguridad de ticagrelor se deriva de dos ensayos de fase 3:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- El estudio PLATO [PLATelet Inhibition and Patient Outcomes], que compara ticagrelor con clopidogrel, ambos administrados en combinación con AAS y con otro tratamiento de referencia.
- El estudio PEGASUS TIMI-54 [PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients], que compara ticagrelor combinado con AAS con el tratamiento con AAS solo.

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

Eficacia clínica
Con un tratamiento de base con AAS diario, ticagrelor 90 mg dos veces al día mostró superioridad a clopidogrel 75 mg al día en la prevención de los criterios de valoración de la eficacia combinados de muerte CV, IM o ictus, con una diferencia debida a la mortalidad CV y el IM. Los pacientes recibieron una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel (600 mg posible en presencia de ICP) o de 180 mg de ticagrelor.

El resultado apareció pronto (reducción absoluta del riesgo [RAR] 0,6% y reducción del riesgo relativo [RRR] del 12% a los 30 días), con un efecto del tratamiento constante durante todo el intervalo de 12 meses, consiguiendo una RAR del 1,9% por año con una RRR del 16%. Esto sugiere que es apropiado tratar a pacientes con ticagrelor 90 mg dos veces al día durante 12 meses (ver sección 4.2). El tratamiento de 54 pacientes con SCA con ticagrelor en lugar de clopidogrel evitará 1 acontecimiento aterotrombótico; el tratamiento de 91 evitará 1 muerte CV (ver Figura 1 y la Tabla 4).

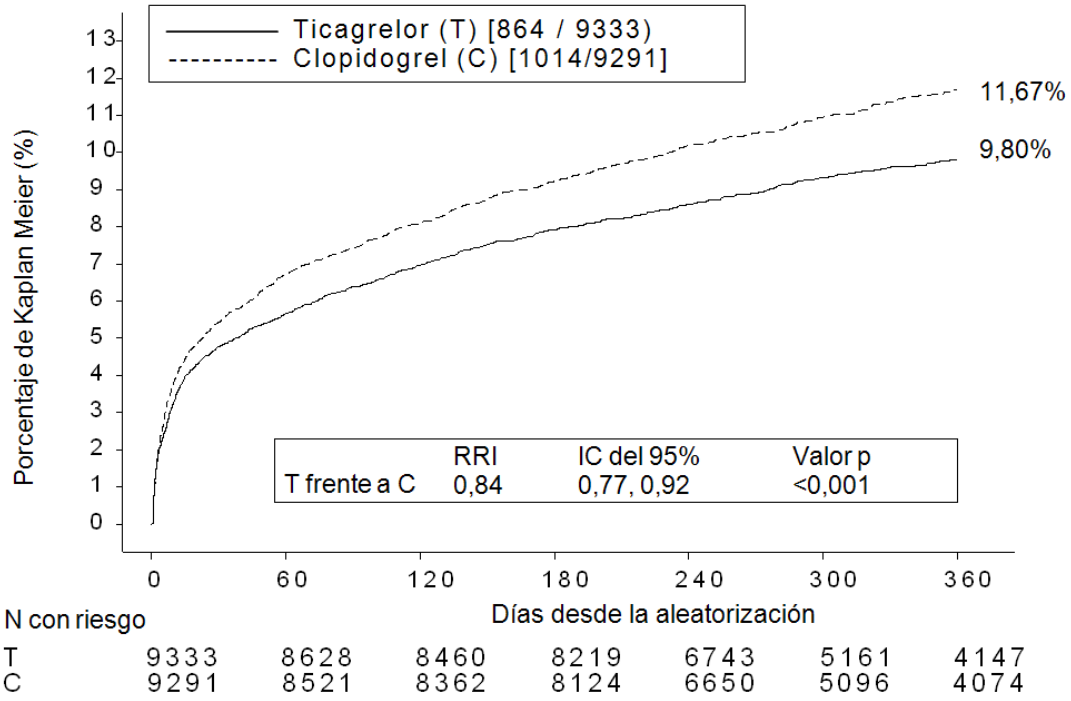
El efecto del tratamiento con ticagrelor frente a clopidogrel parece ser el mismo en todos los subgrupos de pacientes, incluyendo peso, género, antecedentes clínicos de diabetes mellitus, accidente isquémico transitorio o ictus no hemorrágico o revascularización, tratamientos concomitantes incluyendo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

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

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

Figura 1 – Análisis del criterio principal de valoración clínica combinado de muerte CV, IM e ictus (PLATO)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios



Ticagrelor redujo la incidencia del criterio principal de valoración combinado en comparación con clopidogrel, tanto en los pacientes con AI/IMSEST como en los pacientes con IMCEST (Tabla 4). Por consiguiente, ticagrelor 90 mg dos veces al día junto con una dosis baja de AAS se puede utilizar en pacientes con SCA (angina inestable, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST [IMSEST] o infarto de miocardio con elevación del segmento ST [IMCEST]); incluyendo los pacientes manejados médicamente, y aquellos que se manejan con intervención coronaria percutánea (ICP) o injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC).

Tabla 4 – Análisis de criterios de valoración principal y secundaria (PLATO)

	Ticagrelor 90 mg dos veces al día (% de pacientes con acontecimientos) N=9.333	**Clopidogrel 75 mg una vez al día (% de pacientes con acontecimientos) N=9.291**	**RAR[a] (%/año)**	**RRR[a] (%) (IC del 95%)**	**Valor *p***
Muerte CV, IM (excl. IM silente) o ictus	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Intención invasiva	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Intención médica	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444[d]
Muerte CV	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
IM (excl. IM silente)[b]	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Ictus	1,3	1,1	-0.2	-17 (-52, 9)	0,2249
Mortalidad por cualquier causa, IM (excl. IM silente) o ictus	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Muerte CV, IM total, ictus, IGR, IR, AIT u otros AAT[c]	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Mortalidad por cualquier causa	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003[d]
Trombosis confirmada del *stent*	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123[d]

[a]RAR = reducción absoluta del riesgo; RRR= reducción del riesgo relativo = (1- cociente de riesgo (Hazard Ratio)) x 100%.

Los valores con una RRR negativa indican un aumento del riesgo relativo.

[b]Excluyendo el IM silente.

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

[d] Valor nominal de significación; todos los demás son formalmente de significación estadística según un análisis jerárquico predefinido.

Subestudio genético de PLATO

La determinación del genotipo del CYP2C19 y el ABCB1 en 10.285 pacientes en PLATO proporcionó asociaciones de los grupos de genotipos con los resultados de PLATO. La superioridad de ticagrelor sobre clopidogrel en la reducción de los acontecimientos CV mayores no se vio significativamente afectada por el genotipo del ABCB1 o del CYP2C19 del paciente. Al igual que en el estudio global de PLATO, la hemorragia PLATO 'Mayor Total' no se diferenció entre ticagrelor y clopidogrel, con independencia del genotipo del CYP2C19 o del ABCB1. La hemorragia PLATO 'Mayor' no relacionada con un IDAC aumentó con ticagrelor en comparación con clopidogrel en pacientes con uno o más alelos con pérdida de función del CYP2C19, pero fue similar al clopidogrel en pacientes sin alelos con pérdida de función.

Criterio de valoración combinado de eficacia y seguridad

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

Seguridad clínica

Subestudio Holter:

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

Estudio PEGASUS (antecedentes de infarto de miocardio)

El estudio PEGASUS TIMI-54 fue un estudio multicéntrico internacional de 21.162 pacientes, dirigido por acontecimientos, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, de grupos paralelos, para evaluar la prevención de los acontecimientos aterotrombóticos con ticagrelor administrado a 2 dosis (bien 90 mg dos veces al día o bien 60 mg dos veces al día) combinado con una dosis baja de AAS (75-150 mg), comparado

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

con tratamiento con AAS solo en pacientes con antecedentes de IM y factores de riesgo adicionales para aterotrombosis.

Los pacientes fueron elegibles para participar si tenían 50 o más años de edad, con antecedentes de IM (de 1 a 3 años antes de la aleatorización), y tenían al menos uno de los siguientes factores de riesgo de aterotrombosis: edad ⩾65 años, diabetes mellitus que precisa medicación, un segundo IM anterior, evidencia de ECA en múltiples vasos o disfunción renal crónica en fase no terminal.

Los pacientes no fueron considerados elegibles si tenían planeado utilizar un antagonista del receptor de P2Y12, dipiridamol, cilostazol o tratamiento anticoagulante durante el período del estudio; si tenían un trastorno hemorrágico o antecedentes de un ictus isquémico o hemorragia intracraneal, un tumor en el sistema nervioso central, o una anormalidad vascular intracraneal; si habían sufrido hemorragia gastrointestinal en los 6 meses anteriores o una cirugía mayor en los 30 días previos.

Eficacia clínica

Figura 2 – Análisis del criterio principal de valoración clínica combinado de muerte CV, IM e ictus (PEGASUS)

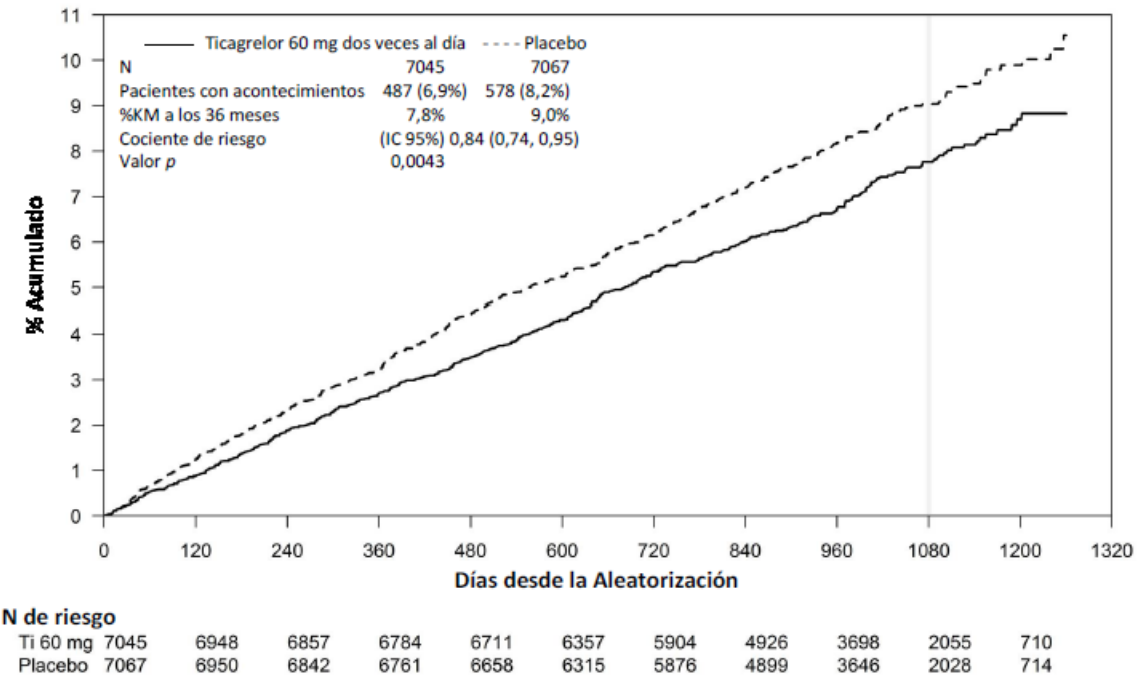


Tabla 5 – Análisis de los criterios de valoración de la eficacia principal y secundario (PEGASUS)

	Ticagrelor 60 mg dos veces al día +AAS N = 7.045			**AAS solo N = 7.067**		***valor p***
Características	**Pacientes con acontecimientos**	**%KM**	**CR (IC 95%)**	**Pacientes con acontecimientos**	**%KM**	
Criterio de valoración principal						

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Combinación de muerte CV/IM/Ictus	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
Ictus	91 (1,3%)	1,5%	0,75 (0,57, 0,98)	122 (1,7%)	1,9%	0,0337
Criterio de valoración secundario						
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%	-

El cociente de riesgo (Hazard Ratio) y los valores p se han calculado separadamente para ticagrelor frente a tratamiento con AAS solo a partir del modelo de riesgos proporcionales de Cox con el grupo de tratamiento como única variable explicativa.
Porcentaje de KM calculado a 36 meses.
Nota: el número de primeros acontecimientos para los componentes de muerte CV, IM e ictus son el número real de primeros acontecimientos para cada componente y no se suman al número de acontecimientos en el criterio de valoración combinado
(s) Indica significancia estadística.
IC = Intervalo de confianza; CV = Cardiovascular; CR = Cociente de riesgo (Hazard Ratio); KM = Kaplan-Meier; IM = Infarto de miocardio; N = Número de pacientes.

Ambos regímenes de 60 mg dos veces al día y 90 mg dos veces al día de ticagrelor en combinación con AAS fueron superiores a AAS solo en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos (criterio de valoración combinado: muerte CV, IM e ictus), con un efecto del tratamiento consistente a lo largo de todo el período del estudio, consiguiendo una RRR del 16% y una RAR del 1,27% para ticagrelor 60 mg y una RRR del 15% y una RAR del 1,19% para ticagrelor 90 mg.

Aunque los perfiles de eficacia de 90 mg y de 60 mg fueron similares, hay evidencia de que la dosis menor tiene un mejor perfil de tolerabilidad y seguridad en relación con el riesgo de hemorragia y disnea. Por tanto sólo se recomienda ticagrelor 60 mg dos veces al día administrado concomitantemente con AAS para la prevención de los acontecimientos aterotrombóticos (muerte CV, IM e ictus) en pacientes con antecedentes de IM y un alto riesgo de desarrollar un acontecimiento aterotrombótico.

En relación con AAS solo, ticagrelor 60 mg dos veces al día redujo significativamente el criterio de valoración principal combinado de muerte CV, IM e ictus. Cada uno de los componentes contribuyó a la reducción en el criterio de valoración principal combinado (RRR de muerte CV del 17%, RRR de IM del 16% y RRR de ictus del 25%).

La RRR para el criterio de valoración combinado desde el día 1 al día 360 (RRR del 17%) y desde el día 361 en adelante (RRR del 16%) fue similar. Los datos de eficacia y seguridad de ticagrelor a partir de 3 años de tratamiento ampliado son limitados.

No hubo evidencia de beneficio (no hubo reducción en el criterio de valoración principal de muerte CV, IM e ictus, pero sí hubo un aumento de sangrados ‘mayores’) cuando ticagrelor 60 mg dos veces al día se introdujo en pacientes clínicamente estables > 2 años desde el IM, o más de un año después de dejar el tratamiento previo con el inhibidor del receptor de ADP (ver sección 4.2).

Seguridad clínica

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La tasa de suspensión del tratamiento con ticagrelor 60 mg debido al sangrado y disnea fue superior en pacientes >75 años (42%) que en pacientes más jóvenes (rango: 23-31%), con una diferencia frente a placebo superior al 10% (42% frente al 29%) en pacientes >75 años.

Población pediátrica
En un estudio de fase III aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos (HESTIA 3), se aleatorizaron 193 pacientes pediátricos (de edades entre 2 y menos de 18 años) con anemia falciforme a recibir placebo o ticagrelor a dosis de entre 15 mg y 45 mg dos veces al día en función del peso corporal. Ticagrelor dio lugar a una mediana de inhibición plaquetaria del 35% en pre-dosis y 56% a las 2 horas posdosis en el estado estacionario.

Comparado con el placebo, no hubo beneficio del tratamiento con ticagrelor en la tasa de crisis vaso-oclusivas.

La Agencia Europea del Medicamento ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con ticagrelor en todos los grupos de la población pediátrica establecida en síndromes coronarios agudos (SCA) y antecedentes de infarto de miocardio (IM) (ver sección 4.2 para consultar información sobre el uso pediátrico).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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_{max} de 2,5 horas aproximadamente. Tras una dosis única oral de ticagrelor 90 mg en condiciones de ayuno en sujetos sanos, la C_{max} es de 529 ng/ml y el AUC es de 3.451 ng*h/ml. Las relaciones para el metabolito original son de 0,28 para la C_{max} y 0,42 para el AUC. La farmacocinética de ticagrelor y AR-C124910XX en pacientes con antecedentes de IM 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_{max} para ticagrelor fue de 391 ng/ml y el AUC fue de 3.801 ng*h/ml en el estado estacionario para ticagrelor 60 mg. Para ticagrelor 90 mg la C_{max} fue de 627 ng/ml y el AUC fue de 6.255 ng*h/ml en el estado estacionario.

La biodisponibilidad absoluta media de ticagrelor se estimó en un 36%. La ingestión de una comida rica en grasas aumentó en un 21% el AUC de ticagrelor y redujo en un 22% la C_{max} del metabolito activo pero no tuvo efecto alguno en la C_{max} de ticagrelor ni en el AUC del metabolito activo. Estos pequeños cambios se consideraron de importancia clínica mínima; por consiguiente, 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 AUC y la C_{max} 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 ente idéntico a partir de entonces (de 2 a 48 horas).

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

Biotransformación

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

CYP3A4 es el principal enzima responsable del metabolismo de ticagrelor y la formación del metabolito activo, y sus interacciones con otros sustratos del CYP3A van desde la activación hasta la inhibición.
El principal metabolito de ticagrelor es AR-C124910XX, también es activo según demuestra su unión *in vitro* al receptor P2Y12 de ADP en las plaquetas. La exposición sistémica al metabolito activo es aproximadamente un 30-40% de la obtenida con ticagrelor.

Eliminación
La principal vía de eliminación de 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

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

Población pediátrica
Los datos disponibles en niños con anemia falciforme son limitados (ver las secciones 4.2 y 5.1).
En el estudio HESTIA 3, se administró ticagrelor en forma de comprimidos pediátricos dispersables de 15 mg a dosis de 15, 30 y 45 mg dos veces al día, a pacientes con edades entre 2 y menos de 18 años que pesaban ≥ 12 a ≤ 24 kg, > 24 a ≤ 48 kg y > 48 kg, respectivamente. Basado en un análisis farmacocinético poblacional, el AUC medio osciló entre 1095 ng*h/ml y 1458 ng*h/ml y la Cmax media osciló entre 143 ng/ml y 206 ng/ml en el estado estacionario.

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

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

En pacientes con enfermedad renal terminal en hemodiálisis, el AUC y la C_{max} de ticagrelor 90 mg administrado en un día sin diálisis fueron un 38% y un 51% más altos comparados con sujetos con una función renal normal. Se observó un aumento similar en la exposición cuando ticagrelor se administró inmediatamente antes de la diálisis (49% y 61%, respectivamente) mostrando que ticagrelor no es dializable. La exposición al metabolito activo aumentó en menor medida (AUC 13-14% y C_{max} 17-36%). El efecto de inhibición de la agregación plaquetaria (IAP) de ticagrelor fue independiente de la diálisis en pacientes con enfermedad renal terminal y similar a los sujetos con función renal normal (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática
La C_{max} y el AUC de 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 IAP 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 ticagrelor en pacientes con insuficiencia hepática grave y no hay información farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En pacientes que tenían elevación moderada o grave 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

comparación con aquellos sin elevaciones basales. No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver las secciones 4.2 y 4.4).

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido
Manitol (E 421)
Hidrógenofosfato de calcio dihidratado
Almidón de maíz
Almidón de maíz pregelatinizado
Talco (E 553b)
Fumarato de estearilo y sodio

Ticagrelor Sandoz 60 mg comprimidos
Recubrimiento del comprimido
Poli (alcohol vinílico) (E1203)
Talco (E553b)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Dióxido de titanio (E171)
Monocaprilocaprato de glicerol
Laurilsulfato de sodio
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)

Ticagrelor Sandoz 90 mg comprimidos
Recubrimiento del comprimido
Poli (alcohol vinílico) (E1203)
Talco (E553b)
Dióxido de titanio (E171)
Monocaprilocaprato de glicerol
Laurilsulfato de sodio
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ticagrelor Sandoz 60 mg comprimidos
- Blíster de aluminio-OPA/Alu/PVC o aluminio-PVC/PE/PVDC (con o sin símbolos de sol/luna) en envases de 10, 14, 20, 56, 60, 100 y 168 comprimidos.
- Blíster calendarizado de aluminio-OPA/Alu/PVC o aluminio-PVC/PE/PVDC (con o sin símbolos de sol/luna) en envases de 14, 56 y 168 comprimidos.
- Envase múltiple que contiene 168 (3 envases de 56), 180 (3 envases de 60) y 200 (4 envases de 50) comprimidos en blíster de aluminio-OPA/Alu/PVC o aluminio-PVC/PE/PVDC (con o sin símbolos de sol/luna).
- Envase múltiple que contiene 168 (3 envases de 56) en blíster calendarizado de aluminio-OPA/Alu/PVC o aluminio-PVC/PE/PVDC (con o sin símbolos de sol/luna).
- Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE), con cierre de polipropileno (PP) a prueba de niños con revestimiento de LDPE, que contiene 30, 60 o 250 comprimidos.

Ticagrelor Sandoz 90 mg comprimidos
- Blíster de aluminio-OPA/Alu/PVC o aluminio-PVC/PE/PVDC (con o sin símbolos de sol/luna) en envases de 10, 14, 20, 56, 60, 100 y 168 comprimidos.
- Blíster calendarizado de aluminio-OPA/Alu/PVC o aluminio-PVC/PE/PVDC (con o sin símbolos de sol/luna) en envases de 14, 56 y 168 comprimidos.
- Envase múltiple que contiene 168 (3 envases de 56), 180 (3 envases de 60) y 200 (4 envases de 50) comprimidos en blíster de aluminio-OPA/Alu/PVC o aluminio-PVC/PE/PVDC (con o sin símbolos de sol/luna).
- Envase múltiple que contiene 168 (3 envases de 56) en blíster calendarizado de aluminio-OPA/Alu/PVC o aluminio-PVC/PE/PVDC (con o sin símbolos de sol/luna).
- Blíster de aluminio-OPA/Alu/PVC o aluminio-PVC/PE/PVDC perforado unidosis en envases de 100x1 comprimidos.
- Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE), con cierre de polipropileno (PP) a prueba de niños

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

con revestimiento de LDPE, que contienen 30, 60 o 250 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El tapón se desenrosca y el frasco se abre sólo si el tapón a prueba de niños se empuja hacia abajo y se gira en la dirección de la flecha.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ticagrelor Sandoz 60 mg comprimidos recubiertos con película EFG--89536
Ticagrelor Sandoz 90 mg comprimidos recubiertos con película EFG--89537

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

Abril 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

01/2026

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios