

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ticagrelor/Ácido acetilsalicílico PharOS 90 mg/50 mg cápsulas duras

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 90 mg de ticagrelor y 50 mg de ácido acetilsalicílico.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura (cápsula).

Cápsula de gelatina dura de color blanco opaco y tamaño «00» (23,1-23,9 mm) con la inscripción «90-50 mg» en tinta negra en el cuerpo de la cápsula.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Ticagrelor/Ácido acetilsalicílico PharOS está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos con síndromes coronarios agudos (SCA).

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

El tratamiento se debe iniciar con una única dosis de carga de ticagrelor/ácido acetilsalicílico de 180 mg/100 mg (dos cápsulas de Ticagrelor/Ácido acetilsalicílico PharOS), para continuar después con una cápsula de ticagrelor/ácido acetilsalicílico dos veces al día. Se recomienda que el tratamiento con ticagrelor/ácido acetilsalicílico dos veces al día tenga una duración de 12 meses en pacientes con SCA, a menos que la interrupción esté clínicamente indicada (ver sección 5.1).

En pacientes con SCA sometidos a un procedimiento de intervención coronaria percutánea (ICP) que presenten un riesgo más elevado de hemorragia, se puede considerar la interrupción del tratamiento con ticagrelor/ácido acetilsalicílico al cabo de 3 meses. En este caso, la administración de ticagrelor en monoterapia como tratamiento antiplaquetario simple debe continuar durante 9 meses (ver sección 4.4).

##### Dosis olvidada

Se debe evitar la omisión de dosis del tratamiento. El paciente que se olvide de tomar una dosis de ticagrelor/ácido acetilsalicílico, deberá tomar una sola cápsula (la dosis siguiente) a la hora prevista.

##### Poblaciones especiales

### *Pacientes de edad avanzada*

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2). En general, ticagrelor/ácido acetilsalicílico se debe utilizar con precaución en personas de edad avanzada, ya que son más propensas a sufrir reacciones adversas. Se recomienda tomar la dosis habitual para adultos en ausencia de insuficiencia renal o hepática grave (ver secciones 4.3 y 4.4). El tratamiento se debe revisar periódicamente.

### *Insuficiencia renal*

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

### *Insuficiencia hepática*

Ticagrelor/ácido acetilsalicílico no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que está contraindicado en estos pacientes (ver sección 4.3). Solo se dispone de información limitada acerca de los pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se recomienda ajustar la dosis, pero Ticagrelor/Ácido acetilsalicílico PharOS debe utilizarse con precaución (ver secciones 4.4 y 5.2). No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (ver sección 5.2).

### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ticagrelor/ácido acetilsalicílico en menores de 18 años.

### Forma de administración

Vía oral.

Ticagrelor/Ácido acetilsalicílico PharOS puede administrarse con o sin alimentos.

En el caso de pacientes que no puedan tragar las cápsulas enteras, estas se pueden abrir y el contenido se puede triturar y mezclar con medio vaso de agua inmediatamente antes de su administración por vía oral. El vaso se debe enjuagar con otro medio vaso de agua y beber el contenido.

## **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a alguno de los principios activos, a compuestos del ácido salicílico o a inhibidores de la prostaglandina-sintetasa (p. ej., ciertos pacientes con asma que pueden sufrir un ataque o desmayo), o a alguno de los excipientes indicados en la sección 6.1 (ver sección 4.8).
- Hemorragia patológica activa.
- Úlcera péptica y/o hemorragia gástrica/intestinal activa o antecedentes de úlcera péptica y/o hemorragia gástrica/intestinal recurrente, u otros tipos de hemorragia, como hemorragias cerebrovasculares (ver sección 4.8).
- Diátesis hemorrágica; trastornos de la coagulación, como hemofilia y trombocitopenia.
- Insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.2).
- Insuficiencia renal grave (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.2).
- Gota.
- Administración concomitante de ticagrelor/ácido acetilsalicílico con inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir y atazanavir), ya que la coadministración puede provocar un aumento sustancial de la exposición a ticagrelor (ver sección 4.5).
- Metotrexato, en dosis > 15 mg/semana (ver sección 4.5).

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### Riesgo de hemorragia

El uso de ticagrelor/ácido acetilsalicílico en pacientes con un riesgo elevado conocido de hemorragia se debe valorar con respecto al beneficio en cuanto a prevención de eventos aterotrombóticos (ver secciones 4.8 y 5.1). Si está clínicamente indicado, Ticagrelor/Ácido acetilsalicílico PharOS se debe utilizar con precaución en los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes con propensión a las hemorragias (por ejemplo, a causa de un traumatismo reciente, una cirugía reciente, trastornos de la coagulación o una hemorragia gastrointestinal activa o reciente) o con riesgo elevado de sufrir un traumatismo. El uso de ticagrelor/ácido acetilsalicílico está contraindicado en pacientes con hemorragia patológica activa, en pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal y en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).
- Pacientes sometidos a un procedimiento quirúrgico, tanto durante como después del procedimiento (incluso en caso de intervenciones menores, como una extracción dental), ya que existe un mayor riesgo de hemorragia. Se debe utilizar con precaución antes de una cirugía, incluidas las extracciones dentales. Puede ser necesario interrumpir el tratamiento temporalmente.
- Pacientes con menorragia, ya que puede aumentar el sangrado menstrual.
- Pacientes con administración concomitante de medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia (por ejemplo, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), anticoagulantes orales y/o fibrinolíticos) en un plazo de 24 horas tras la administración de ticagrelor/ácido acetilsalicílico.
- No se recomienda el tratamiento concomitante de ticagrelor/ácido acetilsalicílico con otros medicamentos que alteran la hemostasia (es decir, anticoagulantes, como warfarina, agentes trombolíticos y antiplaquetarios, medicamentos antiinflamatorios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), a menos que esté rigurosamente indicado, ya que dichos fármacos pueden aumentar el riesgo de hemorragia (ver sección 4.5). Si no es posible evitar el tratamiento combinado, se recomienda efectuar una estrecha vigilancia para detectar signos de hemorragia.

En dos estudios controlados aleatorizados sobre ticagrelor (TICO y TWILIGHT) en pacientes con SCA sometidos a un procedimiento de ICP con *stent* liberador de fármacos, la retirada del AAS después de 3 meses de tratamiento antiplaquetario doble con ticagrelor y AAS (DAPT) y la continuación con ticagrelor en monoterapia como tratamiento antiplaquetario simple (SAPT) durante 9 y 12 meses, respectivamente, ha demostrado que reduce el riesgo de hemorragia, sin que se observe un aumento del riesgo de episodios cardiovasculares adversos mayores (MACE) en comparación con el tratamiento DAPT continuado. La decisión de suspender el tratamiento con ticagrelor/ácido acetilsalicílico a los 3 meses y continuar con ticagrelor en monoterapia como tratamiento antiplaquetario simple durante 9 meses en pacientes con riesgo elevado de hemorragia debe basarse en criterios clínicos que valoren el riesgo de hemorragia frente al riesgo de episodios trombóticos (ver sección 4.2).

La transfusión de plaquetas no revirtió el efecto antiplaquetario de ticagrelor en voluntarios sanos y es poco probable que aporte beneficios clínicos en pacientes con hemorragia. Dado que la administración concomitante de ticagrelor con desmopresina no redujo el tiempo de hemorragia, es improbable que la desmopresina sea eficaz para el manejo de los episodios hemorrágicos clínicos (ver sección 4.5).

El tratamiento antifibrinolítico (con ácido aminocaproico o ácido tranexámico) y/o el tratamiento con factor VIIa recombinante pueden aumentar la hemostasia. El tratamiento con ticagrelor/ácido acetilsalicílico puede reanudarse una vez identificada y controlada la causa de la hemorragia.

Los pacientes deben informar a su médico de cualquier síntoma inusual de sangrado. En caso de que se produzca una hemorragia gastrointestinal o una úlcera, se debe suspender el tratamiento.

### Cirugía

Se debe indicar a los pacientes que informen a su médico y a su dentista de que están tomando ticagrelor/ácido acetilsalicílico antes de programar cualquier cirugía o comenzar a tomar cualquier medicamento nuevo.

En los pacientes del estudio PLATO sobre ticagrelor sometidos a injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC), ticagrelor registró más hemorragias que clopidogrel cuando se interrumpió 1 día antes de la

cirugía, pero presentó una tasa de hemorragia mayor similar a la de clopidogrel con 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 antiplaquetario, se debe suspender el tratamiento con ticagrelor/ácido acetilsalicílico 5 días antes de la intervención (ver sección 5.1).

#### Pacientes con ictus isquémico previo

Se puede tratar a los pacientes con SCA e ictus isquémico previo con ticagrelor durante un periodo de hasta 12 meses (según el estudio PLATO).

#### Insuficiencia hepática

El uso de ticagrelor/ácido acetilsalicílico está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2 y 4.3).

Ante la limitada experiencia con ticagrelor en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver secciones 4.2 y 5.2), ticagrelor/ácido acetilsalicílico se debe utilizar con precaución en estos pacientes. Se deben realizar pruebas de la función hepática periódicamente en los pacientes que presenten insuficiencia hepática leve o moderada.

#### Insuficiencia renal

El uso de ticagrelor/ácido acetilsalicílico está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver secciones 4.2 y 4.3).

Ticagrelor/ácido acetilsalicílico se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada o en pacientes deshidratados, ya que el uso de AINEs puede producir deterioro de la función renal.

#### Pacientes con riesgo de episodios de bradicardia

La monitorización electrocardiográfica con Holter ha mostrado un aumento de la frecuencia de pausas ventriculares, en su mayoría asintomáticas, durante el tratamiento con ticagrelor en comparación con clopidogrel. Los pacientes con riesgo elevado de episodios de bradicardia (por ejemplo, los pacientes sin marcapasos que presentan síndrome de disfunción del nódulo sinusal, bloqueo AV de segundo o tercer grado o síncope relacionado con la bradicardia) se han excluido de los principales estudios de evaluación de la seguridad y la eficacia de ticagrelor. Por tanto, debido a la experiencia clínica limitada, se recomienda administrar ticagrelor/ácido acetilsalicílico con precaución en estos pacientes (ver sección 5.1).

Además, se debe tener precaución cuando se administre ticagrelor/ácido acetilsalicílico de forma concomitante con medicamentos que inducen bradicardia. Sin embargo, no se registró evidencia de reacciones adversas clínicamente significativas en el estudio PLATO tras la administración concomitante de uno o más medicamentos que inducen bradicardia, como los betabloqueantes (96%), los antagonistas de los canales de calcio diltiazem y verapamilo (33%) y la digoxina (4%) (ver sección 4.5).

Durante el subestudio con Holter de PLATO, se registró un mayor número de pacientes con pausas ventriculares de  $\geq 3$  segundos con ticagrelor que con clopidogrel durante la fase aguda del SCA. El incremento del número de pausas ventriculares detectadas mediante Holter con ticagrelor fue mayor en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) que en la población general del estudio durante la fase aguda del SCA, pero no al cabo de un mes de tratamiento 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 episodios bradiarrítmicos y bloqueos AV en pacientes sometidos a tratamiento con ticagrelor en el periodo poscomercialización (ver sección 4.8), principalmente en pacientes con SCA, en los que la isquemia cardíaca y el tratamiento concomitante con medicamentos que reducen la frecuencia cardíaca o afectan a la conducción cardíaca son posibles factores de confusión. Se deben evaluar el estado clínico del paciente y la medicación concomitante como posibles causas antes de ajustar el tratamiento.

### Pacientes con hipertensión o antecedentes de úlcera gástrica, úlcera duodenal o episodios hemorrágicos, o en tratamiento con anticoagulantes.

Ticagrelor/ácido acetilsalicílico se debe utilizar con precaución en pacientes hipertensos y en pacientes con antecedentes de úlcera gástrica o duodenal o episodios hemorrágicos, o que estén en tratamiento con anticoagulantes.

### Hipersensibilidad

El ácido acetilsalicílico puede inducir broncoespasmo y ataques de asma u otras reacciones de hipersensibilidad. Los factores de riesgo son asma preexistente, rinitis alérgica primaveral, pólipos nasales o enfermedades respiratorias crónicas. Esto es asimismo aplicable a los pacientes que también presentan reacciones alérgicas a otras sustancias (por ejemplo, reacciones cutáneas, picor o urticaria).

### Reacciones cutáneas

Rara vez se han notificado reacciones cutáneas graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson, asociadas al uso de ácido acetilsalicílico (ver sección 4.8). Se debe suspender el tratamiento con ticagrelor/ácido acetilsalicílico ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones en las mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

### Disnea

Se notificó 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/ácido acetilsalicílico. Ticagrelor/ácido acetilsalicílico debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de asma y/o EPOC. No se conoce el mecanismo subyacente. Si un paciente informa sobre la aparición, prolongación o empeoramiento de la disnea, se debe realizar un estudio exhaustivo, y el tratamiento con ticagrelor/ácido acetilsalicílico se debe interrumpir si no es tolerado. Para obtener información más detallada, consulte la sección 4.8.

### Apnea central del sueño

Se ha notificado apnea central del sueño, incluyendo respiración de Cheyne-Stokes, en el periodo poscomercialización en pacientes que toman ticagrelor. Si se sospecha apnea central del sueño, se debe considerar la realización de evaluaciones clínicas adicionales.

### Elevación de la creatinina

Los niveles de creatinina pueden aumentar durante el tratamiento con ticagrelor. No se conoce el mecanismo subyacente. Se debe controlar la función renal de acuerdo con la práctica médica habitual. En pacientes con SCA, se recomienda controlar también la función renal un mes después del inicio del tratamiento con Ticagrelor/Ácido acetilsalicílico PharOS, prestando especial atención a los pacientes  $\geq 75$  años, los pacientes con insuficiencia renal moderada/grave y los pacientes que reciban tratamiento concomitante con un antagonista del receptor de la angiotensina (ARA).

### Aumento del ácido úrico

Puede producirse hiperuricemia durante el tratamiento con ticagrelor y ácido acetilsalicílico (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/ácido acetilsalicílico en pacientes con nefropatía por ácido úrico.

### Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)

Muy raramente se han notificado casos de púrpura trombocitopénica trombótica con el uso de ticagrelor. La PTT se caracteriza por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática asociada con alteraciones neurológicas, disfunción renal o fiebre. Se trata de una enfermedad potencialmente mortal que requiere tratamiento inmediato, incluida la plasmaféresis.

### Interferencia con las pruebas de la función plaquetaria para diagnosticar la trombocitopenia inducida por heparina (TIH)

En la prueba de la activación plaquetaria inducida por heparina (APIH) que se utiliza para diagnosticar la TIH, los anticuerpos anti-factor plaquetario 4/heparina del suero del paciente activan las plaquetas de donantes sanos en presencia de heparina. Se han notificado falsos negativos en la prueba de la función plaquetaria (que puede incluir pero no limitarse a la prueba de APIH) para el diagnóstico de TIH en pacientes tratados con ticagrelor. Estos falsos negativos están relacionados con la inhibición, durante la prueba, del receptor P2Y<sub>12</sub> de las plaquetas del donante sano por el ticagrelor del suero/plasma del paciente. La interpretación de las pruebas de la función plaquetaria para el diagnóstico de TIH requiere información sobre el tratamiento concomitante con ticagrelor.

En pacientes que han desarrollado TIH, se debe evaluar la relación beneficio-riesgo del tratamiento continuado con ticagrelor/ácido acetilsalicílico, teniendo en cuenta el estado protrombótico de la TIH y, también, el aumento del riesgo de hemorragia derivado del tratamiento concomitante con anticoagulante y ticagrelor/ácido acetilsalicílico.

#### Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada son especialmente susceptibles a los efectos adversos de los AINEs, incluido el ácido acetilsalicílico, en particular a hemorragia gastrointestinal y perforación, que puede ser mortal (ver sección 4.2). Cuando se requiere un tratamiento prolongado, los pacientes se deben someter a revisiones periódicas.

#### Interrupción prematura

La interrupción prematura de cualquier tratamiento con fármaco antiplaquetario, incluido ticagrelor/ácido acetilsalicílico, puede aumentar el riesgo de muerte cardiovascular (CV), IM o ictus debido a la enfermedad subyacente del paciente. Por tanto, se debe evitar la interrupción prematura del tratamiento.

#### Sodio

Ticagrelor/Ácido acetilsalicílico PharOS contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, esto es, esencialmente «exento de sodio».

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Hasta la fecha no se han realizado estudios de interacción sobre Ticagrelor/Ácido acetilsalicílico PharOS. Como Ticagrelor/Ácido acetilsalicílico PharOS contiene ticagrelor y ácido acetilsalicílico, cualquier interacción que se haya identificado para cada uno de estos agentes por separado puede producirse con Ticagrelor/Ácido acetilsalicílico PharOS.

El ticagrelor es principalmente un sustrato de la CYP3A4 y un inhibidor leve de la CYP3A4. El 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. El ticagrelor es un inhibidor de la proteína de resistencia al cáncer de mama (PRCM).

#### Efectos de medicamentos y otros productos sobre ticagrelor

##### Inhibidores de la CYP3A4

- Inhibidores potentes de la CYP3A4. La coadministración de ketoconazol con ticagrelor aumentó la C<sub>máx</sub> y el AUC de ticagrelor 2,4 y 7,3 veces, respectivamente. La C<sub>máx</sub> y el AUC del metabolito activo disminuyeron un 89% y un 56%, respectivamente. Dado que cabe esperar que otros inhibidores potentes de la CYP3A4 (claritromicina, nefazodona, ritonavir y atazanavir) tengan efectos similares, la administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 con ticagrelor está contraindicada (ver sección 4.3).
- Inhibidores moderados de la CYP3A4. La administración concomitante de diltiazem y ticagrelor aumentó la C<sub>máx</sub> de ticagrelor un 69% y su AUC 2,7 veces, y redujo la C<sub>máx</sub> del metabolito activo un 38% y no modificó su AUC. El ticagrelor no tuvo ningún efecto en las concentraciones plasmáticas de diltiazem. Cabe esperar un efecto similar con otros inhibidores moderados de la CYP3A4 (por ejemplo, amprenavir, aprepitant, eritromicina y fluconazol), que 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 (3 x 200 ml). No se espera que este aumento de la exposición tenga una magnitud clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes.

#### Inductores de la CYP3A

La administración concomitante de rifampicina y ticagrelor redujo la  $C_{\text{máx}}$  y el AUC de ticagrelor un 73% y un 86%, respectivamente. La  $C_{\text{máx}}$  del metabolito activo no varió y el AUC disminuyó un 46%. Cabe esperar que otros inductores de la CYP3A (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina y fenobarbital) reduzcan también la exposición a ticagrelor. La administración concomitante de ticagrelor con inductores potentes de la CYP3A puede reducir la exposición y la eficacia de ticagrelor, por lo que no se recomienda su uso concomitante con ticagrelor.

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

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

No se dispone de datos sobre el uso concomitante de ticagrelor con otros principios activos que también son inhibidores potentes de la P-gp e inhibidores moderados de la CYP3A4 (por ejemplo, verapamilo, quinidina) y que también pueden aumentar la exposición a ticagrelor. El uso concomitante de estos principios activos debe realizarse con precaución si no es posible evitarlo.

#### Otros

Según los estudios clínicos sobre interacción farmacológica, la administración concomitante de ticagrelor con heparina, enoxaparina y AAS o desmopresina no tiene ningún efecto en la farmacocinética de ticagrelor o su metabolito activo, ni en la agregación plaquetaria inducida por ADP, en comparación con el ticagrelor en monoterapia. Si están clínicamente indicados, los medicamentos que alteran la hemostasia deben utilizarse con precaución en combinación con Ticagrelor/Ácido acetilsalicílico PharOS.

Se ha observado un retraso y una reducción de la exposición a los inhibidores orales de P2Y<sub>12</sub>, incluyendo ticagrelor y su metabolito activo, en pacientes con SCA tratados con morfina (un 35% de reducción de la exposición a ticagrelor). Esta interacción puede estar relacionada con la reducción de la motilidad gastrointestinal y es aplicable a otros opioides. Aunque se desconoce la relevancia clínica, los datos indican una posible reducción de la eficacia de ticagrelor en pacientes tratados con ticagrelor y morfina de forma concomitante. En pacientes con SCA en los que no se pueda suprimir la morfina y la inhibición rápida de P2Y<sub>12</sub> se estime fundamental, se puede considerar el uso de un inhibidor de P2Y<sub>12</sub> parenteral.

#### Efectos de ticagrelor sobre otros medicamentos

##### Medicamentos metabolizados por la CYP3A4

- *Simvastatina.* La administración concomitante de ticagrelor y simvastatina aumentó la  $C_{\text{máx}}$  de la simvastatina un 81% y el AUC un 56%, y también aumentó la  $C_{\text{máx}}$  del ácido de simvastatina un 64% y el AUC un 52%, con algunos casos individuales en los que aumentó en un factor de 2 o 3. La administración concomitante de ticagrelor con dosis de simvastatina superiores a 40 mg diarios puede provocar reacciones adversas debidas a la simvastatina y debe evaluarse con respecto a los posibles beneficios. La simvastatina no tuvo ningún efecto en las concentraciones plasmáticas de ticagrelor. Ticagrelor puede tener un efecto similar sobre la lovastatina. No se recomienda el uso concomitante de Ticagrelor/Ácido acetilsalicílico PharOS con dosis de simvastatina o lovastatina superiores a 40 mg.
- *Atorvastatina.* La administración concomitante de atorvastatina y ticagrelor aumentó la  $C_{\text{máx}}$  del ácido de atorvastatina un 23% y el AUC un 36%. Se observaron incrementos similares del AUC y la  $C_{\text{máx}}$  de todos los metabolitos del ácido de atorvastatina. Estos aumentos no se consideran clínicamente significativos.
- No se puede excluir un efecto similar sobre otras estatinas metabolizadas por la CYP3A4. Los pacientes del estudio PLATO que recibieron ticagrelor tomaban diversas estatinas, sin que hubiera problemas asociados a la seguridad de la estatina en el 93% de la cohorte de PLATO que tomaba

dichos medicamentos.

Ticagrelor es un inhibidor leve de la CYP3A4. No se recomienda la coadministración de Ticagrelor/Ácido acetilsalicílico PharOS con sustratos de la CYP3A4 que tengan un índice terapéutico pequeño (por ejemplo, cisaprida y alcaloides del cornezuelo del centeno), ya que el ticagrelor puede aumentar la exposición a estos medicamentos.

#### Sustratos de la P-gp (digoxina y ciclosporina)

La administración concomitante de ticagrelor aumentó la  $C_{m\acute{a}x}$  de la digoxina un 75% y el AUC un 28%. Los niveles mínimos medios de digoxina aumentaron aproximadamente un 30% con la coadministración de ticagrelor y en algunos pacientes se registraron aumentos máximos de 2 veces. En presencia de digoxina, la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC de ticagrelor y su metabolito activo no se vieron afectados. Por tanto, se recomienda realizar los controles médicos y análisis clínicos pertinentes cuando se administren medicamentos dependientes de la P-gp con un índice terapéutico pequeño, como digoxina, de forma concomitante con ticagrelor.

Ticagrelor no tuvo ningún efecto en los niveles de ciclosporina en sangre. El efecto de ticagrelor en otros sustratos de la P-gp no se ha estudiado.

#### Medicamentos metabolizados por la CYP2C9

La administración concomitante de ticagrelor y tolbutamida no afectó a las concentraciones plasmáticas de ninguno de los dos medicamentos, lo que indica que ticagrelor no es un inhibidor de la CYP2C9 y, por tanto, es improbable que afecte al metabolismo mediado por la CYP2C9 de fármacos como la warfarina y la tolbutamida.

#### Rosuvastatina (sustrato de la PRCM)

Se ha demostrado que ticagrelor aumenta la concentración de rosuvastatina, lo que puede elevar el riesgo de miopatía, incluida la rabdomiólisis. Se deben tener en cuenta los beneficios de la prevención de episodios cardiovasculares adversos mayores mediante el uso de rosuvastatina con respecto a los riesgos asociados al aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina.

#### Anticonceptivos orales

La coadministración de ticagrelor, levonorgestrel y etinilestradiol aumentó la exposición a etinilestradiol en aproximadamente 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 que inducen bradicardia

Debido a la observación de pausas ventriculares, en su mayoría asintomáticas, y de bradicardia, se debe tener precaución cuando se administre Ticagrelor/Ácido acetilsalicílico PharOS de forma concomitante con medicamentos que inducen bradicardia (ver sección 4.4). Sin embargo, en el estudio PLATO no se registró evidencia de reacciones adversas clínicamente significativas tras la administración concomitante con uno o más medicamentos que inducen bradicardia, como los betabloqueantes (96%), los antagonistas de los canales de calcio diltiazem y verapamilo (33%) y la digoxina (4%).

#### Otros tratamientos concomitantes

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

La coadministración de ticagrelor con heparina, enoxaparina o desmopresina no tuvo ningún efecto en el tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa), el tiempo de coagulación activada (TCA) ni la determinación del factor Xa. Sin embargo, debido a las posibles interacciones farmacodinámicas, se debe

tener precaución con la administración concomitante de Ticagrelor/Ácido acetilsalicílico PharOS con medicamentos que alteran la hemostasia.

Debido a las notificaciones de anomalías hemorrágicas cutáneas asociadas a los ISRS (por ejemplo, paroxetina, sertralina y citalopram), se recomienda precaución al administrar ISRS junto con ticagrelor, ya que podría aumentar el riesgo de hemorragia.

#### Efectos de medicamentos en el ácido acetilsalicílico

##### Ibuprofeno

Los datos experimentales indican que el ibuprofeno puede inhibir el efecto del ácido acetilsalicílico en dosis bajas sobre la agregación plaquetaria cuando se administran conjuntamente. Sin embargo, como estos datos son limitados y la extrapolación de los datos *ex vivo* a la situación clínica presenta incertidumbres, no se puede extraer ninguna conclusión sólida sobre el uso regular de ibuprofeno y no se considera probable que aparezca un efecto clínicamente relevante por el uso ocasional de ibuprofeno (ver sección 5.1).

##### Metamizol

El metamizol puede reducir el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico si se administra de forma concomitante. Por tanto, esta combinación se debe utilizar con precaución en pacientes tratados con ácido acetilsalicílico a dosis bajas como cardioprotector.

##### Antiácidos

La excreción del ácido acetilsalicílico aumenta cuando la orina es alcalina, lo que puede suceder cuando se toman ciertos antiácidos.

#### Efectos de ácido acetilsalicílico sobre otros medicamentos

##### Metotrexato

*(utilizado en dosis > 15 mg/semana):*

La combinación de los fármacos metotrexato y ácido acetilsalicílico aumenta la toxicidad hematológica del metotrexato debido a la reducción del aclaramiento renal del metotrexato que produce el ácido acetilsalicílico. Por tanto, el uso concomitante de metotrexato (en dosis > 15 mg/semana) con ácido acetilsalicílico está contraindicado (ver sección 4.3).

*(utilizado en dosis < 15 mg/semana):*

La combinación de los fármacos metotrexato y ácido acetilsalicílico puede aumentar la toxicidad hematológica del metotrexato debido a la reducción del aclaramiento renal del metotrexato que produce el ácido acetilsalicílico. Se deben realizar controles semanales del hemograma durante las primeras semanas de tratamiento con la combinación de fármacos. Se debe realizar un seguimiento especial incluso en presencia de insuficiencia renal leve, así como en los pacientes de edad avanzada.

##### Agentes uricosúricos, como probenecid

Los salicilatos revierten el efecto del probenecid. Se debe evitar la combinación de estos fármacos.

##### Anticoagulantes, como cumarina, heparina y warfarina.

Aumento del riesgo de hemorragia debido a inhibición de la función trombocítica, lesión de la mucosa duodenal y desplazamiento de los anticoagulantes orales de sus sitios de unión a las proteínas plasmáticas. Se debe monitorizar el tiempo de hemorragia (ver sección 4.4).

##### Antiagregantes plaquetarios (por ejemplo, clopidogrel y dipiridamol) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS; por ejemplo, sertralina o paroxetina)

Aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4).

##### Antidiabéticos, como las sulfonilureas

Los salicilatos pueden potenciar el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas.

##### Digoxina y litio

El ácido acetilsalicílico altera la excreción renal de digoxina y litio, lo que produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de estas sustancias. Se recomienda analizar las concentraciones plasmáticas de digoxina y litio al principio y al final del tratamiento con ácido acetilsalicílico. Puede ser necesario un ajuste de la dosis.

#### Diuréticos y antihipertensores

Los AINEs pueden reducir el efecto antihipertensor de los diuréticos y otros fármacos antihipertensores. Al igual que con otros AINEs, la administración concomitante con inhibidores de la ECA aumenta el riesgo de insuficiencia renal aguda.

Diuréticos: Riesgo de insuficiencia renal aguda debido a la disminución de la filtración glomerular por la reducción de la síntesis renal de prostaglandinas. Se recomienda hidratar al paciente y efectuar un seguimiento de la función renal al inicio del tratamiento.

#### Inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida)

Puede provocar acidosis grave y un aumento de la toxicidad en el sistema nervioso central.

#### Corticosteroides sistémicos

El riesgo de ulceración y hemorragia gastrointestinal puede aumentar con la administración concomitante de ácido acetilsalicílico y corticosteroides (ver sección 4.4).

#### Otros AINEs

Aumento del riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales debido a los efectos sinérgicos.

#### Ciclosporina, tacrolimus

El uso concomitante de AINEs y ciclosporina o tacrolimus puede aumentar el efecto nefrotóxico de la ciclosporina y el tacrolimus. Se debe efectuar un seguimiento de la función renal en caso de uso concomitante de estos fármacos con ácido acetilsalicílico.

#### Alcohol

La administración concomitante de alcohol y ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de hemorragia gastrointestinal.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados para evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con ticagrelor/ácido acetilsalicílico.

#### Embarazo

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ticagrelor/ácido acetilsalicílico en mujeres embarazadas.

Según los ensayos clínicos, parece seguro administrar ácido acetilsalicílico en dosis de hasta 100 mg/día para uso únicamente obstétrico, que requiere un seguimiento especializado. No existen datos o solo una cantidad limitada de datos sobre el uso de ticagrelor en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción tras la administración de ticagrelor (ver sección 5.3).

Por tanto, no se recomienda utilizar ticagrelor/ácido acetilsalicílico durante el embarazo.

#### Lactancia

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ticagrelor/ácido acetilsalicílico en mujeres en periodo de lactancia.

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han demostrado la excreción de ticagrelor y ácido acetilsalicílico y de sus metabolitos activos en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir que exista riesgo para los neonatos/lactantes. Se debe decidir entre abandonar la lactancia o bien

interrumpir/evitar el tratamiento con ticagrelor/ácido acetilsalicílico, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el bebé y el beneficio del tratamiento para la madre.

#### Fertilidad

No se han realizado estudios específicos con Ticagrelor/Ácido acetilsalicílico PharOS en humanos para evaluar los efectos en la 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/ácido acetilsalicílico sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Durante el tratamiento con ticagrelor, se ha notificado mareo y confusión. Por tanto, los pacientes que experimenten estos síntomas deben tener precaución mientras conducen o utilizan máquinas.

### **4.8 Reacciones adversas**

Aunque no se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con Ticagrelor/Ácido acetilsalicílico PharOS, la bioequivalencia de Ticagrelor/Ácido acetilsalicílico PharOS con ticagrelor y ácido acetilsalicílico administrados de forma concomitante se ha demostrado en un ensayo clínico de FC/FD (PAO-P8-766) (ver secciones 5.1 y 5.2).

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas para Ticagrelor/Ácido acetilsalicílico PharOS en el ensayo clínico PAO-P8-766 fueron coherentes con los perfiles de seguridad conocidos de ticagrelor y ácido acetilsalicílico cuando se administran de forma separada.

En este ensayo, 74 sujetos sanos recibieron ticagrelor/ácido acetilsalicílico y las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron estreñimiento (16,7%), cefalea (9,5%) y epistaxis (9,5%).

#### *Ticagrelor*

El perfil de seguridad de ticagrelor se ha evaluado en un gran ensayo de resultados de fase 3 (PLATO) con más de 18.000 pacientes (ver sección 5.1).

En el estudio PLATO, los pacientes que recibieron ticagrelor registraron una incidencia de suspensión del tratamiento superior a la del grupo de clopidogrel debido a acontecimientos adversos (7,4% frente a 5,4%). Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes tratados con ticagrelor fueron hemorragia y disnea (ver sección 4.4).

#### Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se han identificado después de los estudios o se han notificado en el periodo poscomercialización de ticagrelor y ácido acetilsalicílico, tanto en monoterapia como en combinación (tabla 1).

Las reacciones adversas se indican según la Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) de MedDRA. Dentro de cada categoría SOC, las reacciones adversas se ordenan por frecuencia. La clasificación por frecuencia se establece de acuerdo con las siguientes convenciones: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 1 – Reacciones adversas según la frecuencia y la Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC)**

SOC	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia desconocida
-----	----------------	------------	-----------------	-------	------------------------

<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)</i>			Hemorragias por tumores <sup>a</sup>		
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Hemorragias por trastornos sanguíneos <sup>b</sup>	Aumento de la tendencia a hemorragia <sup>n</sup>		Trombocitopenia <sup>n</sup> , granulocitosis <sup>n</sup> , anemia aplásica <sup>n</sup>	Púrpura trombocitopénica trombótica <sup>c</sup> , aumento del tiempo de hemorragia <sup>n</sup> , anemia por deficiencia de hierro <sup>n</sup>
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			Hipersensibilidad, incluyendo angioedema <sup>c</sup>	Edema alérgico <sup>n</sup> , reacciones anafilácticas, incluyendo shock <sup>n</sup>	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Hiperuricemia <sup>d</sup>	Gota/Artritis gotosa			
<i>Trastornos psiquiátricos</i>			Confusión		
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Mareo, síncope, cefalea	Hemorragia intracraneal <sup>m</sup>		
<i>Trastornos oculares</i>			Hemorragia ocular <sup>e</sup>		
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>		Vértigo	Hemorragia del oído		Pérdida de audición <sup>n</sup> , acúfenos <sup>n</sup>
<i>Trastornos cardiacos</i>					Bradiarritmia, bloqueo AV <sup>c</sup>
<i>Trastornos vasculares</i>		Hipotensión		Vasculitis hemorrágica <sup>n</sup>	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Disnea	Hemorragias del sistema respiratorio <sup>f</sup>	Rinitis <sup>n</sup>	Broncoespasmo <sup>n</sup> Ataques de asma <sup>n</sup>	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Hemorragia gastrointestinal <sup>g</sup> , diarrea, náuseas, dispepsia, estreñimiento	Hemorragia retroperitoneal	Hemorragia gastrointestinal grave <sup>n</sup> , vómitos <sup>n</sup>	Úlceras gástricas o duodenales y perforación <sup>n</sup>
<i>Trastornos hepatobiliares</i>					Insuficiencia hepática <sup>n</sup>

<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Hemorragia subcutánea o dérmica <sup>h</sup> , erupción, prurito	Urticaria <sup>n</sup>	Síndrome de Stevens-Johnson <sup>n</sup> , síndrome de Lyell <sup>n</sup> , púrpura <sup>n</sup> , eritema nodoso <sup>n</sup> , eritema multiforme <sup>n</sup>	
<i>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos</i>			Hemorragias musculares <sup>i</sup>		
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Hemorragia del tracto urinario <sup>j</sup>			Insuficiencia renal <sup>n</sup> , retención de agua y sales <sup>n</sup>
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			Hemorragias del aparato reproductor <sup>k</sup>	Menorragia <sup>n</sup>	
<i>Exploraciones complementarias</i>		Elevación de la creatinina en sangre <sup>d</sup>			
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>		Hemorragia después del procedimiento, hemorragias traumáticas <sup>l</sup>			

<sup>a</sup> Por ejemplo, hemorragia por cáncer de vejiga, cáncer gástrico, cáncer de colon.

<sup>b</sup> Por ejemplo, aumento de la tendencia a sufrir hematomas, hematomas espontáneos, diátesis hemorrágica.

<sup>c</sup> Identificado en el periodo poscomercialización con la administración concomitante de ticagrelor y ácido acetilsalicílico.

<sup>d</sup> Se trata de frecuencias derivadas de resultados analíticos (elevación del ácido úrico más allá del límite superior de la normalidad con respecto al valor basal, por debajo o dentro del intervalo de referencia; elevación de la creatinina superior al 50% con respecto al valor basal) y no de frecuencias de notificación brutas de acontecimientos adversos.

<sup>e</sup> Por ejemplo, hemorragia conjuntival, retinal o intraocular.

<sup>f</sup> Por ejemplo, epistaxis o hemoptisis.

<sup>g</sup> Por ejemplo, hemorragia gingival, hemorragia rectal o hemorragia por úlcera gástrica.

<sup>h</sup> Por ejemplo, equimosis, hemorragia cutánea o petequias.

<sup>i</sup> Por ejemplo, hemartrosis o hemorragia muscular.

<sup>j</sup> Por ejemplo, hematuria o cistitis hemorrágica.

<sup>k</sup> Por ejemplo, hemorragia vaginal, hematospermia o hemorragia posmenopáusica.

<sup>l</sup> Por ejemplo, contusión, hematoma traumático o hemorragia traumática.

<sup>m</sup> Es decir, hemorragia intracraneal espontánea, relacionada con un procedimiento o traumática.

<sup>n</sup> Observado con ácido acetilsalicílico en monoterapia.

### Descripción de algunas reacciones adversas

#### Hemorragia

##### *Resultados de hemorragias del estudio PLATO*

En la tabla 2 se indican los resultados generales del estudio PLATO sobre la frecuencia de hemorragia.

**Tabla 2 – Análisis de los episodios de hemorragia globales, según las estimaciones de Kaplan-Meier a 12 meses (PLATO)**

	Ticagrelor 90 mg dos veces al día, N = 9.235	Clopidogrel N = 9.186	Valor de 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 relacionada con un procedimiento	3,1	2,3	0,0058
PLATO / Mayor + Menor (total)	16,1	14,6	0,0084
PLATO / Mayor + Menor (no relacionadas con un procedimiento)	5,9	4,3	<0,0001
Mayor (escala de TIMI)	7,9	7,7	0,5669
Mayor + Menor (escala de TIMI)	11,4	10,9	0,3272

### Definiciones de las categorías de hemorragia:

**Mayor mortal/potencialmente mortal:** Clínicamente manifiesta, con una disminución > 50 g/l de hemoglobina o una transfusión de  $\geq 4$  unidades de hematíes; o mortal; o intracraneal; o intrapericárdica con taponamiento cardíaco; o con choque hipovolémico o hipotensión grave que requiere vasopresores o cirugía.

**Mayor (otras):** Clínicamente manifiesta, con una disminución de 30-50 g/l de hemoglobina o una transfusión de 2-3 unidades de hematíes; o significativamente discapacitante.

**Menor:** Requiere intervención médica para detener o tratar la hemorragia.

**Mayor (según la escala de TIMI):** Clínicamente manifiesta, con una disminución > 50 g/l de hemoglobina o hemorragia intracraneal.

**Menor (según la escala de TIMI):** Clínicamente manifiesta, con una disminución de 30-50 g/l de hemoglobina.

\* Valor *p* calculado a partir del modelo de riesgos proporcionales de Cox, con el grupo de tratamiento como única variable explicativa.

Ticagrelor y clopidogrel no presentaron diferencias en cuanto a las tasas de hemorragia «PLATO / Mayor mortal/potencialmente mortal», «PLATO / Mayor (total)», «Mayor (escala de TIMI)» o «Menor (escala de TIMI)» (tabla 2). Sin embargo, se registraron más hemorragias «PLATO / Mayor + Menor (total)» con ticagrelor que con clopidogrel. Se registraron pocas hemorragias mortales entre los pacientes incluidos en el estudio PLATO: 20 (0,2%) con ticagrelor y 23 (0,3%) con clopidogrel (ver sección 4.4).

La edad, el sexo, el peso, el origen étnico, la región geográfica, las enfermedades concomitantes, los tratamientos concomitantes y los antecedentes clínicos (ictus o accidentes isquémicos transitorios previos) no permitieron predecir el número total de hemorragias mayores (criterio de PLATO) ni el de hemorragias mayores (criterio de PLATO) no relacionadas con un procedimiento. Por tanto, no se identificó ningún grupo de riesgo específico para ningún tipo de hemorragia.

### Hemorragia relacionada con un IDAC:

En el estudio PLATO, de los 1.584 pacientes sometidos a un injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC), un 42% (el 12% de la cohorte) sufrieron una hemorragia «PLATO / Mayor mortal/potencialmente mortal», sin que hubiera diferencia entre los grupos de tratamiento. Se registró una hemorragia mortal relacionada con un IDAC 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 presentaron diferencias en cuanto a las hemorragias «PLATO / Mayor mortal/potencialmente mortal» no relacionadas con un IDAC, pero las hemorragias «PLATO / Mayor (total)», «Mayor (escala de TIMI)» y «Mayor + Menor (escala de TIMI)» fueron más frecuentes en el grupo de ticagrelor. Asimismo, al eliminar todas las hemorragias relacionadas con procedimientos, se registraron más hemorragias con ticagrelor que con clopidogrel (tabla 2). La interrupción del tratamiento

debido a hemorragia no relacionada con un procedimiento fue más frecuente 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, un 0,3%) que con clopidogrel ( $n = 14$  hemorragias, un 0,2%), de las cuales resultaron mortales 11 del grupo de ticagrelor y 1 del grupo de clopidogrel. No hubo diferencia en el número total de hemorragias mortales.

#### Disnea

Se ha notificado disnea, una sensación de falta de aire, en los pacientes tratados con ticagrelor. En el estudio PLATO, notificaron acontecimientos adversos (AA) relacionados con la disnea (disnea, disnea en reposo, disnea de esfuerzo, disnea paroxística nocturna y disnea nocturna), considerados en conjunto, un 13,8% de los pacientes tratados con ticagrelor y un 7,8% de los que recibieron clopidogrel. En el 2,2% de los pacientes tratados con ticagrelor y en el 0,6% de los tratados con clopidogrel, los investigadores consideraron que la disnea estaba causalmente relacionada con el tratamiento administrado en el estudio PLATO, y pocos casos fueron graves (un 0,14% con ticagrelor y un 0,02% con clopidogrel) (ver sección 4.4). La mayoría de los síntomas de disnea notificados fueron de intensidad leve a moderada y la mayoría se registraron poco después del inicio del tratamiento.

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

Aproximadamente el 30% los episodios remitieron en el plazo de 7 días. El estudio PLATO incluyó a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva inicial, EPOC o asma; estos pacientes, junto con los de edad avanzada, fueron los más propensos a notificar disnea. En el grupo de ticagrelor, el 0,9% de los pacientes interrumpieron el fármaco del estudio debido a disnea, frente a un 0,1% en el grupo de clopidogrel. La mayor incidencia de disnea con ticagrelor no está asociada a la aparición o el empeoramiento de una enfermedad cardíaca o pulmonar (ver sección 4.4). Ticagrelor no afecta a las pruebas de la función respiratoria.

#### Exploraciones complementarias

**Elevación del ácido úrico:** En el estudio PLATO, el ácido úrico sérico aumentó más allá del límite superior de la normalidad en el 22% de los pacientes tratados con ticagrelor, frente al 13% de los pacientes que recibieron clopidogrel. En el estudio PLATO, la frecuencia de artritis gotosa fue del 0,2% con ticagrelor y de un 0,1% con clopidogrel. En el estudio PLATO, la frecuencia de artritis gotosa fue del 0,2% con ticagrelor y de un 0,1% con clopidogrel.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

## **4.9 Sobredosis**

### *Ticagrelor*

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

En caso de sobredosis, se pueden producir las posibles reacciones adversas descritas más arriba y se debe considerar la monitorización electrocardiográfica.

No existe actualmente ningún antídoto conocido para neutralizar los efectos de ticagrelor, que no es dializable (ver sección 5.2). El tratamiento de la sobredosis debe realizarse conforme a la práctica médica habitual de cada centro sanitario. El efecto esperado de una sobredosis de ticagrelor es la prolongación del periodo de riesgo de hemorragia asociada a inhibición plaquetaria. Es poco probable que una transfusión de plaquetas aporte beneficios clínicos en pacientes con hemorragia (ver sección 4.4). En caso de hemorragia, deben tomarse otras medidas de soporte apropiadas.

### *Ácido acetilsalicílico*

Aunque existen importantes variaciones interindividuales, se puede considerar que la dosis tóxica es de unos 200 mg/kg en adultos y de 100 mg/kg en niños. La dosis letal de ácido acetilsalicílico es de 25-30 gramos. Una concentración plasmática de salicilato superior a 300 mg/l indica intoxicación. Las concentraciones plasmáticas superiores a 500 mg/l en adultos y 300 mg/l en niños provocan generalmente toxicidad grave. La sobredosis puede ser perjudicial en los pacientes de edad avanzada y, especialmente, en los niños pequeños (una sobredosis terapéutica o las intoxicaciones accidentales frecuentes pueden ser mortales).

#### Síntomas de intoxicación moderada

Acúfenos, trastornos auditivos, cefalea, vértigo, confusión y síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos y dolor abdominal).

#### Síntomas de intoxicación grave

Los síntomas están relacionados con una alteración grave del equilibrio ácido-base. En primer lugar, se produce hiperventilación, que provoca alcalosis respiratoria. La acidosis respiratoria se produce debido a la supresión del centro respiratorio. Además, se produce acidosis metabólica como consecuencia de la presencia de salicilato.

Dado que los niños pequeños no suelen someterse a exploración médica hasta que han alcanzado una etapa avanzada de intoxicación, se encuentran generalmente en la etapa de acidosis.

Asimismo, pueden aparecer los siguientes síntomas: hipertermia y sudoración, que provocan deshidratación, con sensación de inquietud, convulsiones, alucinaciones e hipoglucemia. Depresión del sistema nervioso, que puede desembocar en coma, colapso cardiovascular y paro respiratorio.

#### Tratamiento de la sobredosis

Si se ingiere una dosis tóxica, será necesario el ingreso hospitalario. En caso de intoxicación moderada, se debe intentar inducir el vómito del paciente.

Si no se consigue, se puede intentar un lavado gástrico durante la primera hora después de la ingestión de una cantidad excesiva del medicamento. A continuación, se debe administrar carbón activado (adsorbente) y sulfato de sodio (laxante).

El carbón activado se puede administrar en una dosis única (50 g en adultos y 1 g/kg de peso corporal en niños de hasta 12 años).

Posteriormente, se debe alcalinizar la orina (250 mmol de NaHCO<sub>3</sub>, durante tres horas) mientras se monitoriza el nivel de pH de la orina. En caso de intoxicación grave, es preferible la hemodiálisis. Los demás síntomas se deben tratar sintomáticamente.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la agregación plaquetaria, excluida la heparina, código ATC: B01AC30

Ticagrelor/ácido acetilsalicílico combina dos agentes antitrombóticos para prevenir episodios aterotrombóticos.

### Mecanismo de acción

#### *Ticagrelor*

El ticagrelor pertenece a la clase química de la ciclopentiltriazolopirimidina (CPTP), que es un antagonista oral, de acción directa, selectivo y de unión reversible de los receptores P2Y<sub>12</sub>, que previene la activación y agregación plaquetaria dependiente de P2Y<sub>12</sub> mediada por ADP. El ticagrelor no evita la unión de ADP, pero cuando se une al receptor P2Y<sub>12</sub> evita la transmisión de señales inducida por ADP. Dado que las plaquetas participan en la iniciación y/o la evolución de las complicaciones tromboticas de la enfermedad aterosclerótica, la inhibición de la función plaquetaria ha demostrado reducir el riesgo de episodios CV, como muerte, IM o ictus.

El ticagrelor también aumenta los niveles de adenosina endógena locales mediante la inhibición del transportador equilibrativo de nucleósidos-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 se ha determinado claramente si existe relación entre los aumentos de adenosina observados y los resultados clínicos (por ejemplo, morbilidad-mortalidad).

#### *Ácido acetilsalicílico*

El ácido acetilsalicílico inhibe la activación plaquetaria: mediante el bloqueo de la ciclooxigenasa plaquetaria por acetilación, inhibe la síntesis de tromboxano A<sub>2</sub>, una sustancia fisiológica activadora liberada por las plaquetas que participa en las complicaciones de las lesiones ateromatosas.

La inhibición de la síntesis de TXA<sub>2</sub> es irreversible, porque los trombocitos, que no tienen núcleo, no son capaces (debido a la incapacidad de sintetizar proteínas) de sintetizar nueva ciclooxigenasa, que ha sido acetilada por el ácido acetilsalicílico.

Las dosis repetidas de 20 a 325 mg generan una inhibición de la actividad enzimática del 30% al 95%. Debido a la naturaleza irreversible de la unión, el efecto persiste durante toda la vida útil de un trombocito (7-10 días). El efecto inhibitorio no desaparece en tratamientos prolongados, y la actividad enzimática vuelve a comenzar gradualmente, tras la renovación de las plaquetas, en un plazo de 24 a 48 horas después de la interrupción del tratamiento.

El ácido acetilsalicílico prolonga el tiempo de hemorragia en promedio entre un 50% y un 100%, aproximadamente, pero se pueden observar variaciones individuales.

### 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 el valor medio de la inhibición de la agregación plaquetaria (IAP) producida por ticagrelor al cabo de 0,5 horas de una dosis de carga de 180 mg, que es de aproximadamente el 41%, con un efecto máximo de IAP del 89% al cabo de 2-4 horas de la administración y un mantenimiento de la acción durante 2-8 horas. El 90% de los pacientes presentaron una IAP prolongada final > 70% al cabo de 2 horas de la administración de la dosis.

#### *Fin de la acción*

Si se programa un procedimiento de IDAC, el riesgo de hemorragia con ticagrelor será mayor que con clopidogrel si 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 reducción 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

Aunque no se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con Ticagrelor/Ácido acetilsalicílico PharOS, se ha demostrado la bioequivalencia de Ticagrelor/Ácido acetilsalicílico PharOS con ticagrelor y ácido acetilsalicílico administrados de forma concomitante (ensayo clínico PAO-P8-766) (para consultar los parámetros farmacocinéticos, ver sección 5.2). La demostración del efecto farmacodinámico de Ticagrelor/Ácido acetilsalicílico PharOS se basó en un marcador indirecto, concretamente la inhibición de la síntesis de tromboxano B<sub>2</sub> (TxB<sub>2</sub>), que se considera un marcador indirecto ampliamente aceptado de la agregación plaquetaria y también de la eficacia de la prevención secundaria de episodios cardiovasculares.

### Equivalencia FD de Ticagrelor/Ácido acetilsalicílico PharOS con ticagrelor y ácido acetilsalicílico en comprimidos administrados de forma concomitante (ensayo clínico PAO-P8-766)

El objetivo farmacodinámico (PD) principal de este estudio fue demostrar la equivalencia, tras la administración de múltiples dosis orales, entre Ticagrelor/Ácido acetilsalicílico PharOS y el comprimido individual de ácido acetilsalicílico administrado de forma concomitante con ticagrelor, de acuerdo con los niveles del marcador indirecto tromboxano B<sub>2</sub> (TxB<sub>2</sub>). En este ensayo, se trató a 42 sujetos sanos con el producto en estudio (1 x Ticagrelor/Ácido acetilsalicílico PharOS, administrado dos veces al día (con un intervalo de aproximadamente 12 horas) durante 8 días consecutivos (para un total de 16 administraciones). Se trató a 42 sujetos sanos (incluidas 10 personas con obesidad) con el producto de referencia 1 (un comprimido recubierto con película de 90 mg de ticagrelor [Brilique<sup>®</sup>]), administrado dos veces al día durante 8 días consecutivos, por la mañana y por la noche (con un intervalo de aproximadamente 12 horas), para un total de 16 administraciones, y con el producto de referencia 2 (un comprimido de 100 mg de ácido acetilsalicílico [Aspirin<sup>®</sup>]), administrado una vez al día por la mañana durante 8 días consecutivos, para un total de 8 administraciones. En las administraciones de la mañana, el producto de referencia 1 y el producto de referencia 2 se administraron de forma concomitante.

Tras 8 días de administración consecutivos, se estimaron los siguientes parámetros FD para demostrar la equivalencia terapéutica:

- Concentración de TxB<sub>2</sub> después de 24 horas (C<sub>24</sub>) (tabla 3)
- Área bajo la curva de concentración-tiempo de TxB<sub>2</sub> desde el momento basal hasta las 24 horas (AUC<sub>0-24</sub>) (tabla 3)
- Respuesta de los sujetos al tratamiento (prueba o referencia) (tabla 4)

**Tabla 3 – Comparación de los resultados estadísticos de TxB<sub>2</sub> después de 8 días de administración consecutivos (PAO P8-766)**

Parámetro	(Medias geométricas de MC) <sup>a</sup>		Intervalos de confianza del 95% (%)		
	Tratamiento-3 (Estudio) N = 41	Tratamiento-4 (Referencia) N = 41	Relación (%)		
			Inferior		Superior
C <sub>24</sub>	1,88	3,30	57,10	50,99	63,94
AUC <sub>0-24</sub>	26,20	34,48	75,99	69,98	82,52

<sup>a</sup> Las unidades son ng/ml para la C<sub>24</sub> y ng·h/ml para el AUC<sub>24</sub>

La estimación del límite de equivalencia se basó en el intervalo terapéutico objetivo del marcador indirecto  $\text{TxB}_2$  (1 ng/ml a 10 ng/ml), que corresponde a una inhibición de  $\text{TxB}_2 > 97\%$ . Después de 8 días consecutivos de administración, el límite superior del intervalo de confianza (IC) del 95% (calculado a partir del modelo exponencial de los parámetros con transformación logarítmica natural  $C_{24}$ ) del grupo de estudio y del grupo de referencia se situaron en el intervalo del objetivo terapéutico ( $< 10$  ng/ml), con valores de 2,04 ng/ml y 3,58 ng/ml, respectivamente.

Después de 8 días de administración consecutivos, las relaciones estudio/referencia (IC del 95%) fueron del 57,10% (50,99-63,94%) para la  $C_{24}$  y del 75,99% (69,98-82,52%) para el  $\text{AUC}_{24}$ . Los resultados estadísticos indican que las relaciones estudio/referencia de las medias geométricas de MC y el IC del 95% de la  $C_{24}$  y del  $\text{AUC}_{0-24}$  se encuentran dentro de los márgenes de equivalencia (ver la tabla 3). De acuerdo con los resultados comparables que se han obtenido para los niveles del marcador indirecto  $\text{TxB}_2$ , se considera que el producto en estudio es terapéuticamente equivalente al producto de referencia administrado en ayunas a sujetos adultos sanos y a sujetos con obesidad.

Asimismo, se evaluó y se clasificó la respuesta de los sujetos al tratamiento (estudio o referencia). Los sujetos se clasificaron como respondedor (inhibición como tratamiento eficaz:  $I_{24} > 97\%$ ), respondedor con inhibición incompleta ( $I_{24} \geq 95\%$  y  $\leq 97\%$ ) o no respondedor (inhibición como fracaso terapéutico:  $I_{24} < 95\%$ ) (tabla 4).

La tabla 4 presenta el resumen de la respuesta de los sujetos al AAS después de la administración de una dosis oral durante 8 días del producto CDF (en estudio, administrado 2 v/d) y la coadministración de Brilique® (2 v/d) y Aspirin® (100 mg, 1 v/d), según las categorías de inhibición del marcador indirecto  $\text{TxB}_2$ .

**Tabla 4 – Resumen de la capacidad de respuesta de los sujetos en el día 8 después de la administración de múltiples dosis  
Administración – Población farmacodinámica (PAO P8-766)**

	Tratamiento			
	Tratamiento-3 (estudio) (N = 40)		Tratamiento-4 (referencia) (N = 42)	
Nivel de respuesta	n	(%)	n	(%)
Respondedor ( $I_{24} > 97\%$ )	39	97,50	41*	100,00
Respondedor incompleto ( $I_{24} \geq 95\%$ y $\leq 97\%$ )	0	0,00	0	0,00
No respondedor ( $I_{24} > 95\%$ )	1	2,50	0	0,00

Después de 8 días de administración del tratamiento, todos los sujetos (100%) respondieron al producto de referencia ( $I_{24} > 97\%$ ) y 39 de 40 sujetos (97,50%) respondieron al producto en estudio ( $I_{24} > 97\%$ ), lo que indica un grado equivalente de inhibición entre la formulación en estudio y la formulación de referencia (ver la tabla 4).

Se ha demostrado que Ticagrelor/Ácido acetilsalicílico PharOS proporciona un efecto terapéutico similar con respecto a la prevención de episodios aterotrombóticos (según el marcador indirecto  $\text{TxB}_2$ ), en comparación con el tratamiento de referencia, es decir, la coadministración de ticagrelor y AAS, a pesar de la diferencia en la pauta posológica del componente AAS (2 v/d frente a 1 v/d).

#### *Ticagrelor*

La evidencia clínica que respalda la eficacia y la seguridad de ticagrelor proviene de un ensayo de fase 3,

- 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.

### Estudio PLATO (síndromes coronarios agudos)

El estudio PLATO incluyó a 18.624 pacientes que acudieron en un plazo de 24 horas tras el inicio de los síntomas de angina inestable (AI), infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IMSEST) o infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMCEST) y que inicialmente se sometieron a tratamiento médico, intervención coronaria percutánea (ICP) o IDAC.

#### *Eficacia clínica*

Con un tratamiento de base con AAS diario, ticagrelor 90 mg dos veces al día fue superior a clopidogrel 75 mg/día en la prevención de los criterios de valoración compuestos de mortalidad CV, IM o ictus, con una diferencia debida fundamentalmente a la mortalidad CV y el IM. Los pacientes recibieron una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel (con la posibilidad de que fuera de 600 mg en caso de ICP) o de 180 mg de ticagrelor.

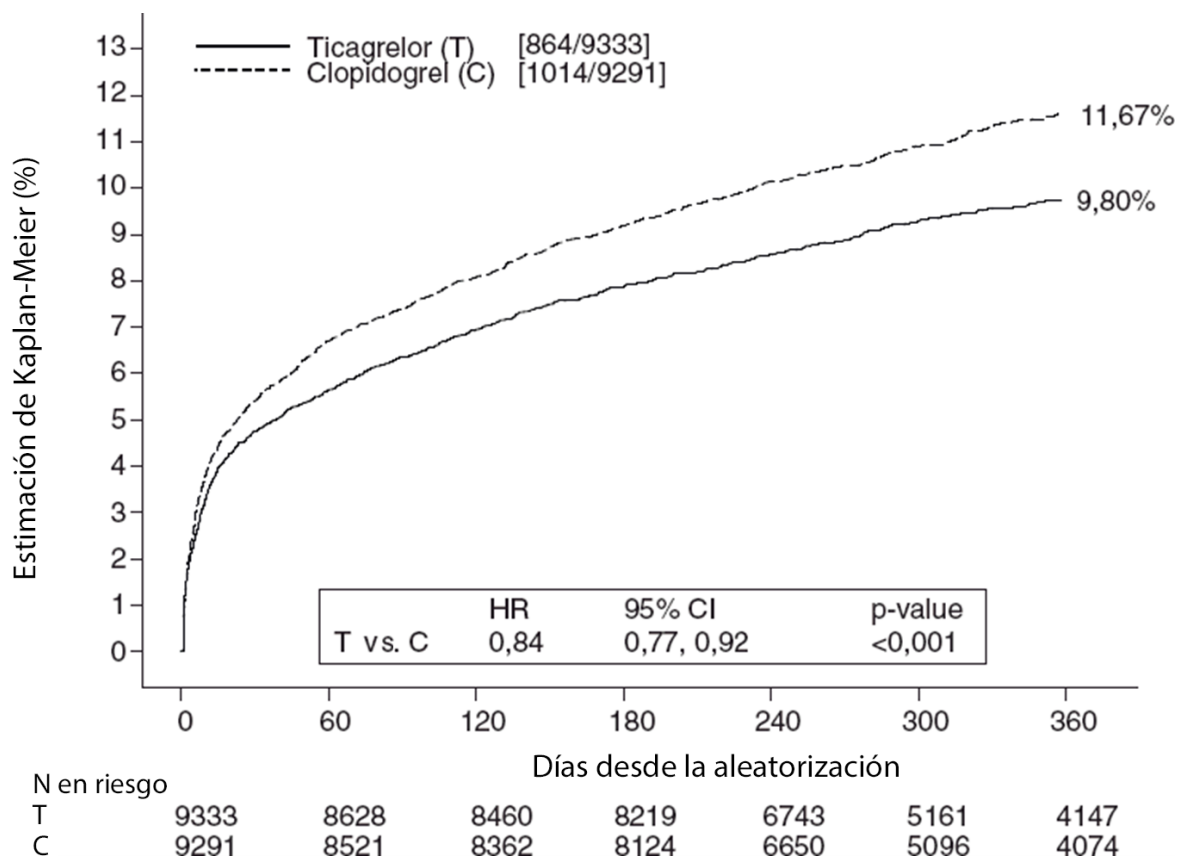
Se obtuvieron resultados pronto (reducción absoluta del riesgo [RAR] del 0,6% y reducción del riesgo relativo [RRR] del 12% a los 30 días), con un efecto constante del tratamiento durante todo el periodo de 12 meses que alcanzó una RAR del 1,9% por año y una RRR del 16%. Estos resultados indican que es adecuado 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 mediante ticagrelor en vez de clopidogrel evitará un episodio aterotrombótico, y el tratamiento de 91 pacientes evitará una muerte CV (ver figura 1 y tabla 3).

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

Se observó una interacción de los tratamientos débilmente significativa con respecto a la región geográfica, según la cual el cociente de riesgo instantáneo (HR) del criterio de valoración principal favorece a ticagrelor en el resto del mundo, pero favorece a clopidogrel en Norteamérica, de donde procede aproximadamente el 10% de la población total estudiada (valor  $p$  de la interacción = 0,045). Los análisis exploratorios indican una posible asociación con la dosis de AAS, ya que se observó una menor eficacia del tratamiento con ticagrelor al aumentar las dosis de AAS. Las dosis diarias crónicas de AAS para acompañar a ticagrelor deben ser de 75-150 mg (ver secciones 4.2 y 4.4).

En la figura 1 se indica el valor estimado del riesgo hasta la primera aparición de cualquier episodio en el criterio de valoración compuesto de la eficacia.

### **Figura 1 – Análisis del criterio de valoración principal compuesto de mortalidad CV, IM e ictus (PLATO)**



El ticagrelor redujo la incidencia del criterio de valoración principal compuesto en comparación con clopidogrel, tanto en los pacientes con AI/IMSEST como en los pacientes con IMCEST (tabla 5). Por tanto, 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]), incluidos los pacientes sometidos a tratamiento médico y aquellos que se someten a intervención coronaria percutánea (ICP) o injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC).

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

	<b>Ticagrelor 90 mg dos veces al día (% de pacientes con episodio) N = 9.333</b>	<b>Clopidogrel 75 mg una vez al día (% de pacientes con episodio) N = 9.291</b>	<b>RAR<sup>a</sup> (%/año)</b>	<b>RRR<sup>a</sup> (%) (IC del 95%)</b>	<b>Valor de p</b>
Muerte CV, IM (excluido el 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 <sup>d</sup>
Muerte CV	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
IM (excluido el IM silente) <sup>b</sup>	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 (excluido el IM silente) o ictus	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
Muerte CV, IM (total), ictus, IGR, IR, AIT u otros AAT <sup>c</sup>	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 <sup>d</sup>
Trombosis confirmada del <i>stent</i>	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> RAR = reducción absoluta del riesgo; RRR = reducción del riesgo relativo =  $(1 - \text{cociente de riesgo instantáneo (HR)}) \times 100\%$ . Los valores con una RRR negativa indican un aumento del riesgo relativo.

<sup>b</sup> Excluyendo el IM silente.

<sup>c</sup> IGR = isquemia grave recurrente; IR = isquemia recurrente; AIT = accidente isquémico transitorio; ETA = episodio trombótico arterial. El número total de IM incluye el de IM silentes (la fecha del acontecimiento es la fecha de diagnóstico).

<sup>d</sup> 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 de CYP2C19 y ABCB1 en 10.285 pacientes del estudio PLATO permitió establecer asociaciones entre los grupos de genotipos y los resultados de PLATO. La superioridad de ticagrelor respecto a clopidogrel en la reducción de los episodios CV mayores no se vio significativamente afectada por el genotipo de CYP2C19 o ABCB1 del paciente. Al igual que en el estudio PLATO general, la hemorragia «PLATO / Mayor (total)» no presentó diferencias entre ticagrelor y clopidogrel, con independencia del genotipo de CYP2C19 o ABCB1. La tasa de hemorragia «PLATO / Mayor no relacionada con un IDAC» aumentó con ticagrelor respecto a clopidogrel en pacientes con uno o más alelos de pérdida de función de la CYP2C19, pero fue similar a la de clopidogrel en pacientes sin alelos de pérdida de función.

### Criterio de valoración compuesto combinado de eficacia y seguridad

El criterio de valoración compuesto combinado de eficacia y seguridad (muerte CV, IM, ictus o hemorragia «PLATO / Mayor (total)») indica que el beneficio en cuanto a eficacia de ticagrelor en comparación con el de clopidogrel no finaliza por los episodios hemorrágicos graves (RAR del 1,4%, RRR del 8%, HR de 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 en un subgrupo de casi 3.000 pacientes y obtuvieron registros de casi 2.000 pacientes tanto en la fase aguda de su SCA como un mes después. El criterio de valoración principal de interés fue la aparición de pausas ventriculares  $\geq 3$  segundos. El número de pacientes que presentaron pausas ventriculares fue mayor con ticagrelor (6,0%) que con clopidogrel (3,5%) en la fase aguda, y al cabo de un mes fue del 2,2% y el 1,6%, respectivamente (ver sección 4.4). El aumento de las pausas ventriculares en la fase aguda del SCA fue más pronunciado en los pacientes tratados con ticagrelor que tenían antecedentes de ICC (un 9,2% frente a un 5,4% en pacientes sin ICC previa; para los pacientes del grupo de clopidogrel, un 4,0% en los pacientes con antecedentes de ICC y un 3,6% en los que no tenían ICC previa). Este desequilibrio no ocurrió en el primer mes: un 2,0% frente a un 2,1% en los pacientes tratados con ticagrelor, con y sin antecedentes de ICC, respectivamente; y un 3,8% frente a un 1,4% en el grupo de clopidogrel. No se produjeron consecuencias clínicas adversas asociadas a dicho desequilibrio (incluida la implantación de un marcapasos) en esta población de pacientes.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Ticagrelor/Ácido acetilsalicílico PharOS en todos los subgrupos de la población

pediátrica en relación con los síndromes coronarios agudos (SCA) (la información sobre el uso pediátrico se incluye en la sección 4.2).

### *Ácido acetilsalicílico*

Los datos experimentales indican que el ibuprofeno puede inhibir el efecto del ácido acetilsalicílico en dosis bajas sobre la agregación plaquetaria cuando se administran conjuntamente.

En un estudio en el que se administró una dosis única de 400 mg de ibuprofeno en las 8 horas anteriores o los 30 minutos posteriores a la administración de ácido acetilsalicílico (81 mg) de liberación inmediata, se observó una disminución del efecto del ácido acetilsalicílico en la formación de tromboxano o la agregación plaquetaria. Sin embargo, como los datos son limitados y la extrapolación de los datos *ex vivo* a la situación clínica presenta incertidumbres, no se puede extraer ninguna conclusión sólida sobre el uso regular de ibuprofeno y no se considera probable que aparezca un efecto clínicamente relevante por el uso ocasional de ibuprofeno.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Un estudio cruzado de dosis únicas y múltiples evaluó la farmacocinética y la farmacodinamia de Ticagrelor/Ácido acetilsalicílico PharOS administrado dos veces al día con respecto a comprimidos individuales de 90 mg de ticagrelor (2 v/d) y de 100 mg de ácido acetilsalicílico (1 v/d) en sujetos sanos y en sujetos con obesidad (ver sección 5.1).

Este estudio demostró que la farmacocinética de dosis única del componente ticagrelor de Ticagrelor/Ácido acetilsalicílico PharOS 90 mg/50 mg cápsulas duras es bioequivalente a la del ticagrelor administrado de forma concomitante con ácido acetilsalicílico (AAS) como medicamentos separados. La equivalencia FD entre Ticagrelor/Ácido acetilsalicílico PharOS y el comprimido individual de ácido acetilsalicílico coadministrado con ticagrelor se presenta en la sección 5.1.

La información siguiente indica las propiedades farmacocinéticas de los principios activos individuales de ticagrelor/ácido acetilsalicílico.

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*

El ticagrelor se absorbe rápidamente, con una mediana del  $t_{\text{máx}}$  de 1,5 horas, aproximadamente. La formación del principal metabolito circulante (AR-C124910XX, también activo) de ticagrelor es rápida, con una mediana del  $t_{\text{máx}}$  de 2,5 horas, aproximadamente. Tras una dosis oral única de ticagrelor 90 mg en ayunas en sujetos sanos, la  $C_{\text{máx}}$  es de 529 ng/ml y el AUC es de 3451 ng\*h/ml. Las proporciones metabolito/fármaco original son de 0,28 para la  $C_{\text{máx}}$  y de 0,42 para el AUC. La farmacocinética del ticagrelor y de AR-C124910XX en pacientes con antecedentes de IM fue en general similar a la de la población con SCA.

La biodisponibilidad absoluta media de ticagrelor se estimó en un 36%. La ingestión de una comida rica en grasas aumentó un 21% el AUC de ticagrelor y redujo un 22% la  $C_{\text{máx}}$  del metabolito activo, pero no tuvo efecto alguno en la  $C_{\text{máx}}$  del ticagrelor ni en el AUC del metabolito activo. Estos pequeños cambios se consideraron de importancia clínica mínima, por lo que la administración de ticagrelor se puede realizar con o sin alimentos. Tanto el ticagrelor como su metabolito activo son sustratos de la P-gp.

Ticagrelor en forma de comprimidos triturados mezclados con agua, administrados por vía oral o a través de una sonda nasogástrica hasta el estómago, presenta una biodisponibilidad comparable a la de los comprimidos enteros con respecto al AUC y la  $C_{\text{máx}}$  de ticagrelor y del 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 que la de los comprimidos enteros, con un perfil de concentración generalmente idéntico a partir de entonces (de 2 a 48 horas).

#### *Ácido acetilsalicílico*

Tras la administración oral, el ácido acetilsalicílico se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, una parte importante de la dosis se hidroliza a ácido salicílico en la pared intestinal durante el proceso de absorción.

#### Distribución

##### *Ticagrelor*

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

##### *Ácido acetilsalicílico*

El ácido acetilsalicílico, así como su principal metabolito, el ácido salicílico, se unen ampliamente a las proteínas plasmáticas, fundamentalmente a la albúmina, y se distribuyen con rapidez a todas las partes del organismo. La concentración plasmática máxima se alcanza al cabo de 0,3-2 horas (nivel total de salicilato). El volumen de distribución del ácido acetilsalicílico es de aproximadamente 0,16 l/kg de peso corporal.

#### Biotransformación

##### *Ticagrelor*

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

El principal metabolito del ticagrelor es AR-C124910XX, que también es activo según demuestra su unión *in vitro* al receptor P2Y<sub>12</sub> de ADP de las plaquetas. La exposición sistémica al metabolito activo es aproximadamente un 30-40% de la obtenida con ticagrelor.

##### *Ácido acetilsalicílico*

El ácido acetilsalicílico se metaboliza rápidamente a ácido salicílico, con una vida media de 15 a 30 minutos. A continuación, el ácido salicílico se convierte fundamentalmente en conjugados de glicina y ácido glucurónico.

La cinética de eliminación del ácido salicílico depende de la dosis, ya que el metabolismo está limitado por la capacidad enzimática del hígado. Por tanto, la semivida de eliminación varía y es de 2-3 horas después de la administración de dosis bajas (75-160 mg).

#### Eliminación

##### *Ticagrelor*

La principal vía de eliminación de ticagrelor es por metabolismo hepático. Cuando se administra ticagrelor radiomarcado, la recuperación media de la radioactividad es de aproximadamente el 84% (un 57,8% en las heces y un 26,5% en la orina). Los niveles de recuperación de ticagrelor y del metabolito activo en la orina fueron ambos inferior al 1% de la dosis. La principal vía de eliminación del metabolito activo es probablemente 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.

##### *Ácido acetilsalicílico*

El ácido salicílico y sus metabolitos se excretan fundamentalmente por vía renal.

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### Población pediátrica

No existen datos sobre niños con SCA o antecedentes de IM que tomen ticagrelor/ácido acetilsalicílico o ticagrelor.

#### 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 función renal normal.

En pacientes con enfermedad renal terminal en hemodiálisis, el AUC y la  $C_{\text{máx}}$  de ticagrelor 90 mg administrado en un día sin diálisis fueron un 38% y un 51% más altos que en sujetos con función renal normal. Se observó un aumento similar de la exposición cuando ticagrelor se administró inmediatamente antes de la diálisis (49% y 61%, respectivamente), lo que indica que ticagrelor no es dializable. La exposición al metabolito activo aumentó en menor medida (AUC del 13-14% y  $C_{\text{máx}}$  del 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 al de los sujetos con función renal normal (ver sección 4.2).

#### Insuficiencia hepática

La  $C_{\text{máx}}$  y el AUC de ticagrelor fueron un 12% y un 23% mayores en los pacientes con insuficiencia hepática leve que en los correspondientes sujetos sanos, respectivamente, pero el efecto de IAP de ticagrelor fue similar en los dos grupos. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

No se ha estudiado el ticagrelor en pacientes con insuficiencia hepática grave y no hay información farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En los pacientes con una elevación moderada o importante en una o más pruebas de la función hepática en el momento basal, las concentraciones plasmáticas de ticagrelor fueron en promedio similares o ligeramente más altas en comparación con los pacientes que no presentaban elevaciones basales. No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver secciones 4.2 y 4.4).

#### Origen étnico

Los pacientes de ascendencia asiática presentan una biodisponibilidad media que es un 39% más alta que la observada en pacientes caucásicos. Los pacientes que indicaron ser de etnia negra presentaron una biodisponibilidad del ticagrelor un 18% más baja que los pacientes caucásicos. En los estudios de farmacología clínica, la exposición ( $C_{\text{máx}}$  y AUC) a ticagrelor en pacientes japoneses fue aproximadamente un 40% más alta (un 20% tras el ajuste por peso corporal) que en los pacientes caucásicos. La exposición en pacientes que se consideran hispanos o latinos fue similar a la de los caucásicos.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

#### *Ticagrelor*

Los datos preclínicos correspondientes al ticagrelor y a su metabolito principal no han demostrado un riesgo inaceptable de efectos adversos para los humanos, de acuerdo con estudios convencionales sobre la farmacología de la seguridad, la toxicidad a dosis únicas y repetidas y el potencial genotóxico.

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

En ratas hembra, el ticagrelor a dosis altas produjo un aumento de la incidencia de tumores uterinos (adenocarcinomas) y un aumento de la incidencia de adenomas hepáticos. El mecanismo de formación de tumores uterinos reside probablemente en un desequilibrio hormonal, cuya consecuencia en ratas puede ser el desarrollo de tumores. El mecanismo de formación de adenomas hepáticos reside probablemente en una inducción enzimática en el hígado que es específica de los roedores. Por tanto, se considera improbable que estos resultados carcinogénicos sean relevantes en humanos.

En ratas, se observaron anomalías menores del desarrollo con la dosis de toxicidad materna (margen de seguridad de 5,1). En conejos, se observó un ligero retraso de la madurez hepática y del desarrollo óseo en los fetos de madres que recibieron 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 del peso al nacer, con retraso del crecimiento. El ticagrelor produce ciclos menstruales irregulares (principalmente, un alargamiento del ciclo) en ratas hembra, pero no afecta a la fertilidad global en ratas macho y hembra. Los estudios farmacocinéticos con ticagrelor radiomarcado han demostrado que el compuesto original y sus metabolitos se excretan en la leche de las ratas (ver sección 4.6).

#### *Ácido acetilsalicílico*

El perfil de seguridad no clínico del ácido acetilsalicílico está ampliamente documentado.

En estudios experimentales realizados con animales, los salicilatos no han producido ningún daño orgánico distinto del daño renal. En estudios con ratas, se han observado efectos de fetotoxicidad y teratógenos con ácido acetilsalicílico en dosis maternotóxicas. Se desconoce la relevancia clínica, ya que las dosis utilizadas en los estudios no clínicos son mucho más altas (al menos 7 veces más) que las dosis máximas recomendadas en indicaciones cardiovasculares específicas.

El ácido acetilsalicílico se ha estudiado ampliamente con respecto a sus efectos mutagénicos y cancerígenos. En conjunto, los resultados no muestran signos relevantes de efectos mutagénicos o cancerígenos en estudios con ratas y ratones.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Contenido de la cápsula

Manitol (E421)

Hidrogenofosfato de calcio dihidrato

Almidón de maíz

Almidón de maíz pregelatinizado

Talco (E553b)

Fumarato de estearilo y sodio

#### Cubierta de la cápsula

Dióxido de titanio (E171)

Agua purificada

Gelatina

#### Tinta de impresión negra

Goma laca (E904)

Óxido de hierro negro (E172)

Hidróxido de potasio (E525)

## 6.2 Incompatibilidades

No procede.

## 6.3 Periodo de validez

Blísteres de aluminio-OPA/Alu/PVC:  
21 meses

Frascos de HDPE:  
21 meses

### Periodo de validez después de la primera apertura

Este medicamento se debe utilizar en los 6 meses siguientes a la primera apertura del frasco.

## 6.4 Precauciones especiales de conservación

Blísteres de aluminio-OPA/Alu/PVC:  
No conservar a una temperatura superior a 30 °C.

Frascos de HDPE:  
No conservar a una temperatura superior a 30 °C.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases de 56 o 60 cápsulas duras o envase múltiple de 200 (4 envases de 50) cápsulas duras en blísteres de aluminio-OPA/Alu/PVC.

Envases de 28 cápsulas duras o 56 cápsulas duras o envase múltiple con 168 (3 envases de 56) cápsulas duras en blísteres unidosis precortados de aluminio-OPA/Alu/PVC.

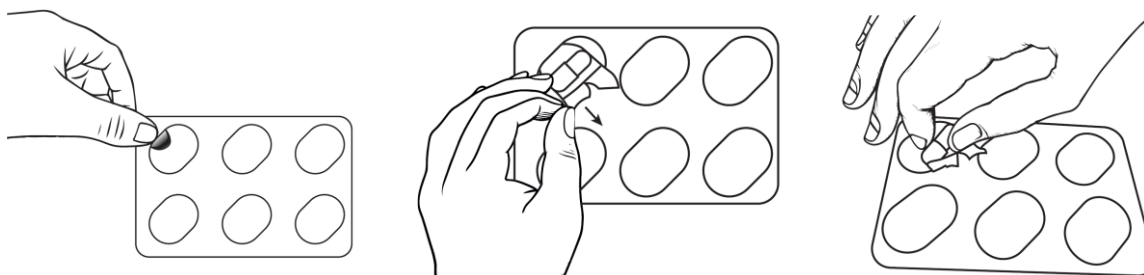
Frascos de HDPE con pequeños botes desecantes con gel de sílice y tapón de polipropileno a prueba de niños que contienen 180 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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.

La cápsula se debe sacar de la cavidad del blíster con cuidado después de rasgar la lámina de aluminio cerca del borde de la cavidad por la cara inferior del blíster, tal como ilustran las imágenes siguientes.



## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

PharOS Pharmaceutical Oriented Services Ltd.  
Lesvou Street End, Thesi Loggos Industrial Zone,  
14452 Metamorphossi,  
Grecia

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

90.899

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

Diciembre 2025

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Octubre 2025

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/>

