

TIAG[®] (ticagrelor)
Comprimidos revestidos 90 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

**TIAG®
ticagrelor****I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**TIAG®
ticagrelor**

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO REFERÊNCIA**APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos 90 mg: embalagens com 10 e 60 comprimidos.

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de TIAG® 90 mg contém:

ticagrelor.....90 mg

Excipientes: manitol, lactose monoidratada, celulose microcristalina, hiprolose, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, talco, óxido de ferro amarelo.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

TIAG®, coadministrado com ácido acetil salicílico (AAS), é indicado para a prevenção de eventos trombóticos (morte cardiovascular [CV], infarto do miocárdio [IM] e acidente vascular cerebral [AVC]) em pacientes adultos com Síndrome Coronariana Aguda (SCA) (angina instável, infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST [IAMSST] ou infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST [IAMCST]), incluindo pacientes tratados clinicamente, e aqueles que são tratados com intervenção coronária percutânea (ICP) ou cirurgia de revascularização do miocárdio (RM).

TIAG®, coadministrado com ácido acetil salicílico (AAS), é indicado para a prevenção de Acidente Vascular Cerebral (AVC) em pacientes com Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Agudo ou Ataque Isquêmico Transitório (AIT).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A evidência clínica para a eficácia de ticagrelor é procedente de três estudos clínicos fase 3:

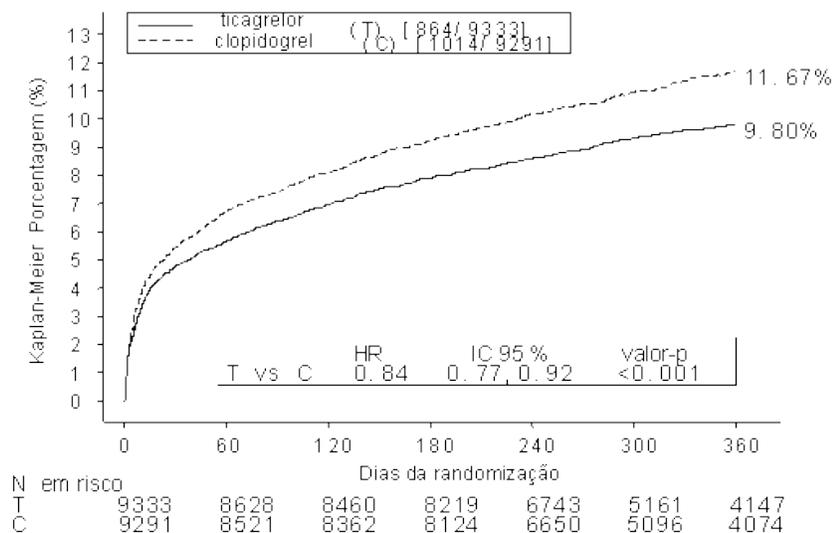
- Estudo PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes), um estudo comparativo de ticagrelor e clopidogrel, ambos administrados em combinação com ácido acetilsalicílico e outras terapias padrão.
- Estudo PEGASUS TIMI-54 (Prevention with Ticagrelor of Secondary Thrombotic Events in High-Risk Acute Coronary Syndrome Patients), um estudo comparativo de ticagrelor em combinação com ácido acetilsalicílico e ácido acetilsalicílico sozinho.
- Estudo THALES (Acute Stroke or Transient Ischaemic Attack Treated with Ticagrelor and ASA for Prevention of Stroke and Death), uma comparação entre o tratamento de ticagrelor combinado com AAS e a terapia com AAS sozinho.

Estudo PLATO (Síndrome Coronariana Aguda)

O estudo PLATO foi um estudo randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, fase III, com 18.624 pacientes, que avaliou eficácia e segurança de ticagrelor comparado com clopidogrel para prevenção de eventos trombóticos (morte CV, IM e AVC) em pacientes com SCA (angina instável, IM sem elevação do segmento ST [IAMSST] ou IM com elevação do segmento ST [IAMCST]).

O estudo foi composto de pacientes que se apresentaram no prazo de 24 horas do início do episódio mais recente da dor no peito ou sintomas relacionados. Os pacientes foram randomizados para receber clopidogrel (75 mg uma vez ao dia, com uma dose de ataque inicial de 300 mg), ou uma dose de ataque de 180 mg de ticagrelor seguido por uma dose de manutenção de 90 mg de ticagrelor duas vezes ao dia. Os pacientes poderiam ser controlados clinicamente, tratados com intervenção coronária percutânea (ICP) ou cirurgia de revascularização do miocárdio (RM).

Figura 1: Curva Kaplan-Meier e análise do desfecho primário clínico composto de Morte CV, IM e AVC no estudo PLATO (análise de todo o conjunto)



Ticagrelor reduziu a ocorrência do desfecho composto primário comparado ao clopidogrel em ambas as populações AI/ IAMCST e IAMSST.

Tabela 1: Análise dos desfechos primários e secundários de eficácia no estudo PLATO (Análise de todo o conjunto)

Desfecho primário	Pacientes com eventos		Redução do Risco Relativo ^(a) (%)	Hazard Ratio (HR) (IC 95%)	valor-p
	Ticagrelor 90 mg duas vezes ao dia (%) N=9333	clopidogrel 75 mg uma vez ao dia (%) N=9291			

Composto de morte CV/IM (excluindo IM silencioso)/AVC	9,3	10,9	16	0,84 (0,77;0,92)	p=0,0003
Morte CV	3,8	4,8	21	0,79 (0,69;0,91)	p=0,0013
IM (excluindo IM silencioso) ^(a)	5,4	6,4	16	0,84 (0,75;0,95)	p=0,0045
AVC	1,3	1,1	-17	1,17 (0,91;1,52)	p=0,2249
Desfechos secundários					
Composto de morte CV/IM (excluindo IM silencioso) /AVC – intenção de tratar invasivamente (a)	8,5	10,0	16	0,84 (0,75;0,94)	p=0,0025
Composto de mortalidade por todas as causas /IM (excluindo IM silencioso)/AVC	9,7	11,5	16	0,84 (0,77;0,92)	p=0,0001
Composto de morte CV/IM total/AVC/IRS ^(b) /IR ^(c) /AIT ^(d) /outros EAT ^(e)	13,8	15,7	12	0,88 (0,81;0,95)	p=0,0006
Mortalidade por todas as causas	4,3	5,4	22	0,78 (0,69;0,89)	p=0,0003**

(a) RRR= (1-HR) x 100%. Valores com uma redução do risco relativo negativo indicam um aumento do risco relativo.

(b) IRS = isquemia recorrente severa

(c) IR = isquemia recorrente

(d) AIT= acidente isquêmico transitório

(e) EAT= evento arterial trombótico

** valor-p nominal

Ticagrelor é superior ao clopidogrel na prevenção de eventos trombóticos (Redução do Risco Relativo [RRR] 16%; Redução de Risco Absoluto [RRA] 1,9%; NNT =54) no desfecho composto de eficácia (morte CV, IM e AVC) em 12 meses. A diferença nos tratamentos foi determinada pela morte CV e IM sem diferença nos acidentes vasculares cerebrais. Ticagrelor demonstrou uma RRR estatisticamente significativo de 16% (RRA 1,1%) para IM e uma redução do risco relativo de 21% (RRA 1,1%) para morte CV. Tratar 91 pacientes com ticagrelor ao invés de clopidogrel prevenirá 1 morte CV.

Ticagrelor demonstrou superioridade em relação ao clopidogrel na prevenção do desfecho composto (morte CV, IM ou AVC). Os resultados foram precoces (RRA de 0,6% e RRR de 12% em 30 dias), com efeitos

observados no tratamento mantidos durante o período de 12 meses, resultando em uma RRA de 1,9% ao ano com RRR de 16%. Isto sugere que o tratamento é apropriado por pelo menos 12 meses (vide item POSOLOGIA E MODO DE USAR).

No estudo PLATO um grande número de comparações de subgrupos foram conduzidas do desfecho de eficácia primário para avaliar a robustez e consistência do benefício global. O efeito do tratamento de ticagrelor em comparação ao clopidogrel parece consistente entre os múltiplos subgrupos de pacientes pelas características demográficas, incluindo peso, sexo, antecedentes clínicos, terapia concomitante e pelo diagnóstico final do evento (IAMSST, IAMCST e AI).

Uma fraca, mas significativa interação do tratamento foi observada por região em que o Hazard Ratio (HR) para o desfecho primário favorece ticagrelor no resto do mundo, mas favorece o clopidogrel na América do Norte, que representou aproximadamente 10% do total da população estudada (valor-p da interação = 0,045).

Essa aparente interação de tratamento por região observada no PLATO pode plausivelmente ser atribuída ao acaso, pelo menos em parte. Análises adicionais sugerem que a eficácia de ticagrelor em relação ao clopidogrel está associada à dose de ácido acetilsalicílico durante a terapia de manutenção. Os dados mostram uma maior eficácia de ticagrelor em relação ao clopidogrel, quando utilizados em associação com uma dose baixa de ácido acetilsalicílico (75-150 mg). A eficácia relativa de ticagrelor *versus* clopidogrel, quando utilizado com altas doses de ácido acetilsalicílico (> 300 mg) é menos evidente. Baseado nessas observações da relação entre a dose de manutenção do ácido acetilsalicílico e a eficácia relativa de ticagrelor em comparação ao clopidogrel, é recomendado que ticagrelor seja utilizado com uma dose baixa de ácido acetilsalicílico de 75-150 mg (vide itens POSOLOGIA E MODO DE USAR e ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Os benefícios associados com ticagrelor também foram independentes do uso de outras terapias cardiovasculares indicadas na fase aguda e de longo-prazo, incluindo heparina, heparina de baixo peso molecular (HBPM), inibidores GpIIb/IIIa por via intravenosa, medicamentos hipolipemiantes, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), antagonistas dos receptores da angiotensina II e inibidores da bomba de prótons (vide item INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Ticagrelor demonstrou uma RRR estatisticamente significativa no desfecho composto de morte CV, IM e AVC em pacientes com SCA com intenção de tratamento invasivo (RRR 16%; RRA 1,7%; p = 0,0025). Em uma análise exploratória, ticagrelor demonstrou uma RRR do desfecho composto primário em pacientes com SCA com intenção de tratamento clínico (RRR 15%; RRA 2,3%; p nominal = 0,0444). Consistente com o desfecho primário do estudo, o efeito nesses dois grupos foi determinado pela morte CV e IM, sem efeito em AVC. Em pacientes recebendo *stents* houve numericamente menos trombose definitiva de *stent* entre pacientes tratados com ticagrelor comparado com o clopidogrel (73 *versus* 107; RRR 32%; RRA 0,6%; p nominal = 0,0123).

Ticagrelor demonstrou uma RRR estatisticamente significativa de 16% (RRA 2,1%) para o composto de mortalidade por todas as causas, IM e AVC comparado com o clopidogrel.

O desfecho secundário final (mortalidade por todas as causas) foi avaliado. Ticagrelor demonstrou uma RRR de 22% de mortalidade por todas as causas comparado com o clopidogrel com um nível de significância de p = 0,0003 e uma RRA de 1,4%.

Subestudo de Holter

Para estudar a ocorrência de pausas ventriculares e outros episódios arrítmicos durante o estudo PLATO, investigadores realizaram monitoramento de Holter em um subconjunto de cerca de 3.000 pacientes, dos quais aproximadamente 2.000 tinham gravações tanto na fase aguda da SCA quanto um mês depois. A principal variável de interesse foi a ocorrência de pausas ventriculares ≥ 3 segundos. Mais pacientes tiveram pausas ventriculares com ticagrelor (6,0%) do que com o clopidogrel (3,5%) na fase aguda; e 2,2% e 1,6%,

respectivamente, um mês depois. Mais pacientes tiveram pausas ventriculares com ticagrelor que com clopidogrel, entretanto, não houve consequências clínicas adversas associadas a esta diferença (incluindo inserções de marcapasso) nesta população de pacientes.

Subestudo Genético

No estudo PLATO, amostras genéticas de 10.285 pacientes foram analisadas para determinação do genótipo do CYP2C19 e loco ABCB1. Foram analisadas associações de grupos de genótipo em relação aos resultados de eficácia e segurança do estudo PLATO.

A superioridade de ticagrelor em relação ao clopidogrel na redução dos principais eventos CV não foi significativamente afetada em pacientes genótipo CYP2C19 ou ABCB1.

Assim como no estudo PLATO global, o sangramento maior total não diferiu entre ticagrelor e clopidogrel, independentemente do genótipo CYP2C19 ou ABCB1. O sangramento não relacionado a procedimento cirúrgico de RM aorta-coronariana no PLATO aumentou com ticagrelor em relação ao clopidogrel em paciente com um ou mais alelo da CYP2C19 de perda de função, mas, foi similar ao clopidogrel em pacientes sem o alelo de perda de função.

Desfechos de eficácia e segurança combinados

Desfechos de eficácia e segurança combinados (morte CV, IM, AVC, ou sangramento “maior total” segundo a definição do PLATO) sustentam o benefício clínico do ticagrelor comparado com o clopidogrel (RRR 8%; RRA 1,4%; HR 0,92; p = 0,0257) por mais de 12 meses após os eventos de SCA.

Estudo PEGASUS (História de infarto do miocárdio)

O estudo PEGASUS TIMI-54 foi um estudo com 21.162 pacientes, evento-dirigido, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, de grupos paralelos, multicêntrico e internacional para avaliar a prevenção de eventos trombóticos com ticagrelor administrado em 2 doses (90 mg duas vezes ao dia ou 60 mg duas vezes ao dia), combinados com uma dose baixa de ácido acetilsalicílico (AAS) (75-150 mg) em comparação com a terapia de AAS sozinha em pacientes com história de infarto do miocárdio e os fatores de risco adicionais para aterotrombose.

Eram elegíveis a pacientes com 50 anos ou mais, com história de infarto do miocárdio (1 a 3 anos antes da randomização), e tinham pelo menos um dos seguintes fatores de risco para aterotrombose: idade ≥ 65 anos, diabetes mellitus que necessitam de medicação, um segundo IM prévio, evidência de Doença Arterial Coronariana (DAC) multiarterial, ou disfunção renal crônica não terminal.

Figura 2: Curva Kaplan-Meier e análise do desfecho primário clínico composto de Morte CV, IM e AVC no estudo PEGASUS (Análise de todo o conjunto)

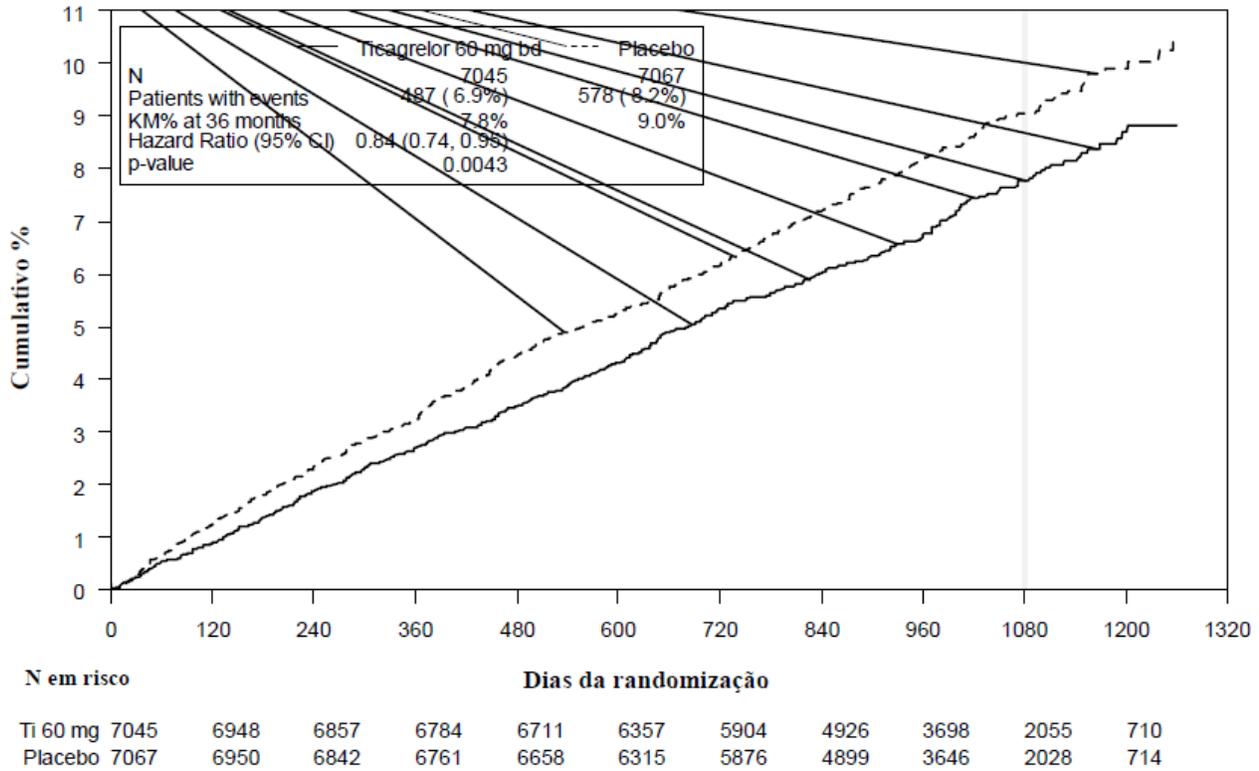


Tabela 2: Análise dos desfechos primários e secundários no estudo PEGASUS (Análise de todo o conjunto)

	Ticagrelor 60 mg duas vezes ao dia + AAS N = 7045			AAS sozinho N = 7067		valor-p
Características	Pacientes com eventos	KM %	HR (95% IC)	Pacientes com eventos	KM %	
Desfechos primários						
Composto de morte CV/IM (excluindo IM silencioso)/AVC	487 (6,9%)	7,8%	0,84 (0,74; 0,95)	578 (8,2%)	9,0%	0,0043 (s)
Morte CV	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	0,0676
IM	285 (4,0%)	4,5%	0,84 (0,72; 0,98)	338 (4,8%)	5,2%	0,0314
AVC	91 (1,3%)	1,5%	0,75 (0,57; 0,98)	122 (1,7%)	1,9%	0,0337
Desfechos secundários						
Morte CV	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	-
Mortalidade por todas as causas	289 (4,1%)	4,7%	0,89 (0,76; 1,04)	326 (4,6%)	5,2%	-

Hazard ratio e valores-p são calculados separadamente para ticagrelor vs. AAS sozinho a partir de modelo de riscos proporcionais de Cox com o grupo de tratamento como a única variável explicativa.

Kaplan-Meier percentagem calculada em 36 meses.

Nota: o número de primeiros eventos para os componentes morte CV, IM e AVC são o número real de primeiros eventos paracada componente e não adicionam ao número de eventos no desfecho composto

(s) indica a significância estatística.

IC = intervalo de confiança; CV = Cardiovascular; HR = Hazard ratio; KM = Kaplan-Meier; IM = Infarto do miocárdio; N = Número de pacientes.

Ambos os regimes de dosagem de 60 mg duas vezes ao dia e 90 mg duas vezes ao dia de ticagrelor, em combinação com AAS, foram superiores ao AAS sozinho na prevenção de eventos trombóticos (desfecho composto: morte CV, IM e AVC), com um efeito de tratamento consistente ao longo de todo o período do estudo, obtendo-se 16% de RRR e 1,27% de RRA para ticagrelor 60 mg e 15% de RRR e 1,19% de RAR para ticagrelor 90 mg.

Embora o perfil de eficácia de ticagrelor 90 mg e 60 mg tenham sido semelhantes, há evidências de que adose mais baixa tem um melhor perfil de tolerabilidade e segurança em relação ao risco de hemorragia e dispneia. Portanto, ticagrelor 60 mg duas vezes ao dia co-administrado com AAS é recomendado para a prevenção de eventos trombóticos (morte CV, IM e AVC) em pacientes com história de infarto do miocárdio (IM ocorreu pelo menos um ano atrás) e um alto risco de desenvolver um evento trombótico.

Em relação ao AAS sozinho, ticagrelor 60 mg duas vezes ao dia reduziu significativamente o desfecho primário composto de morte CV, IM e AVC. Cada um dos componentes contribuiu para a redução do desfecho composto primário (morte CV 17% RRR, IM 16% RRR, e AVC 25% RRR).

O tratamento de 79 pacientes por até 36 meses, com ticagrelor 60 mg duas vezes ao dia em combinação com AAS, em vez da terapia AAS sozinha, irá prevenir um evento do desfecho primário composto.

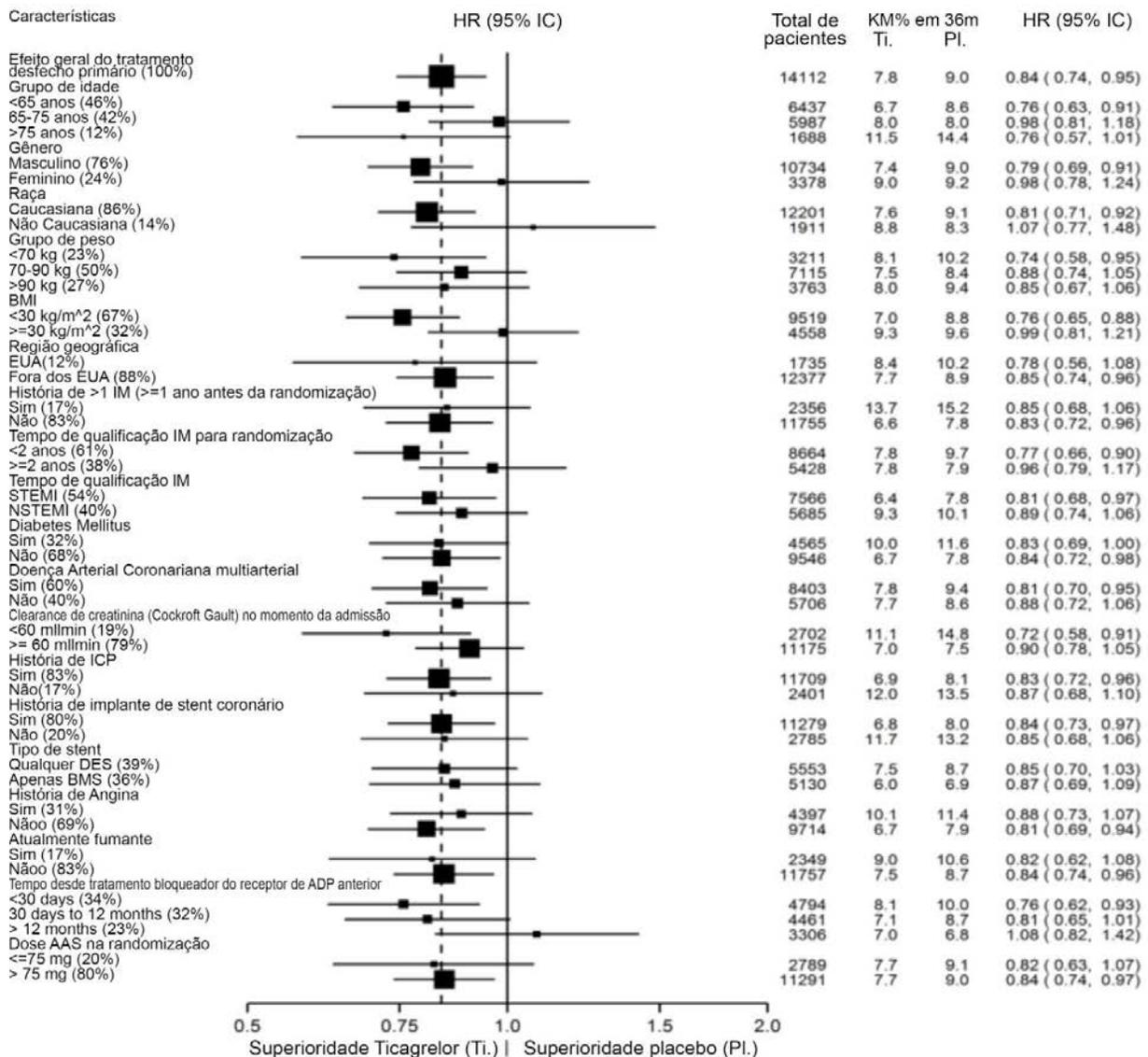
O benefício de ticagrelor observado no desfecho primário composto também se refletiu nos dois desfechos secundários, com uma diminuição numérica na morte CV e mortalidade por todas as causas para ticagrelor 60 mg duas vezes ao dia combinado com AAS em comparação com a terapia de AAS sozinha, mas este fez não alcançou significância estatística (ver Tabela 2).

O RRR para o desfecho composto de 1 a 360 dias (17% RRR) e de 361 dias e em diante (16% RRR) foi semelhante. Este efeito foi consistente ao longo do estudo, com duração até 48 meses (mediana de 33 meses). A consistência da RRR ao longo do tempo sugere que é adequado continuar o tratamento com ticagrelor, desde que o paciente permaneça com alto risco de desenvolvimento de eventos trombóticos (vide item POSOLOGIA E MODO DE USAR). Os dados de eficácia e segurança de ticagrelor após 3 anos de tratamento prolongado são limitados.

Não há evidência de benefício (nenhuma redução no desfecho clínico primário composto de morte CV, IM e AVC) mas um aumento do risco de sangramento quando o ticagrelor 60 mg foi administrado duas vezes ao dia em pacientes clinicamente estáveis, ou seja, há mais de 2 anos do infarto do miocárdio ou mais de um ano após o término do tratamento prévio com inibidor do receptor de ADP.

O efeito do tratamento de ticagrelor 60 mg duas vezes por dia *versus* AAS foi consistente em subgrupos principais, veja a Figura 3.

Figura 3: Hazard ratios e taxa do desfecho primário clínico composto de morte CV, IM e AVC por subgrupo de pacientes no PEGASUS (análise de todo o conjunto)



O efeito do tratamento de ticagrelor 60 mg duas vezes ao dia *versus* a terapia de AAS sozinho foi consistente em vários subgrupos de pacientes, com base em características demográficas, incluindo peso, gênero, história médica e região.

Os benefícios associados com ticagrelor também são independentes do uso de outras terapias cardiovasculares incluindo agentes hipolipemiantes, beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), antagonistas do receptor da angiotensina II, bloqueadores dos canais de cálcio, nitratos e inibidores da bomba de prótons (vide item INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).



Estudo THALES (AVC isquêmico agudo ou ataque isquêmico transitório)

O estudo THALES foi um estudo multicêntrico internacional de fase 3 de 11.016 pacientes, orientado por evento, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupo paralelo, para testar a hipótese de que ticagrelor 90 mg em combinação com AAS é superior ao AAS sozinho na prevenção de acidente vascular cerebral e morte em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico agudo ou ataque isquêmico transitório (AIT).

Os pacientes eram elegíveis para participar se tivessem 40 anos ou mais, com AVC isquêmico agudo não cardioembólico (pontuação NIHSS ≤ 5) ou AIT de alto risco (definido como pontuação ABCD ≥ 6 ou estenose aterosclerótica ipsilateral $\geq 50\%$ na carótida interna ou uma artéria intracraniana). Os pacientes que receberam trombólise ou trombectomia nas 24 horas anteriores à randomização não eram elegíveis.

O estudo foi composto por pacientes que foram randomizados dentro de 24 horas do início de um acidente vascular cerebral isquêmico agudo ou AIT. Os pacientes receberam ticagrelor (90 mg duas vezes ao dia, com uma dose de ataque inicial de 180 mg) e AAS ou AAS sozinho por 30 dias. A dose recomendada de AAS foi de 75-100 mg uma vez ao dia e uma dose de ataque inicial de 300-325 mg. A duração média do tratamento foi de 31 dias.

Figura 4: Gráfico de Kaplan-Meier do desfecho clínico primário composto de AVC e morte no THALES (conjunto de análise completo)

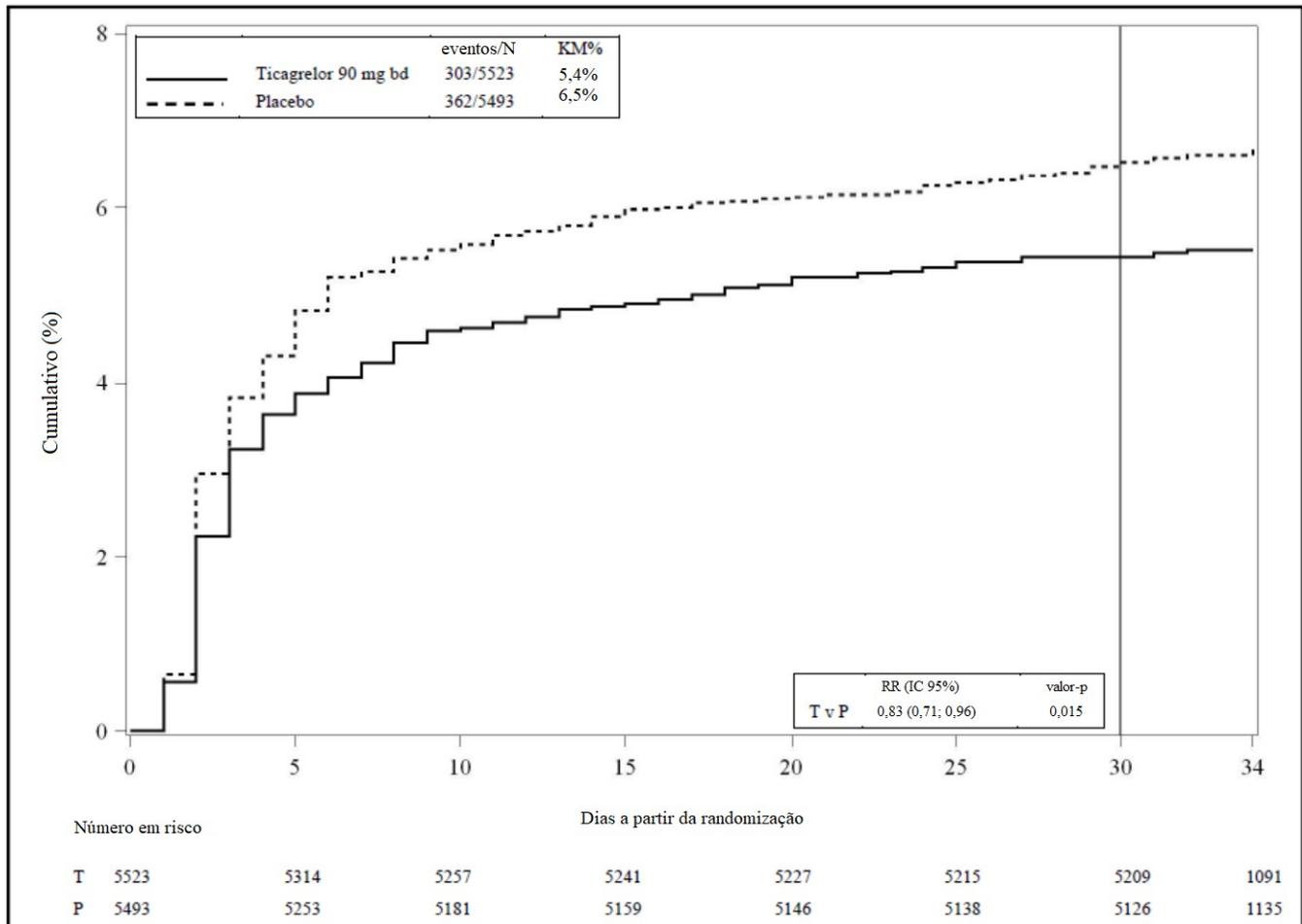


Tabela 3: Análise de desfechos de eficácia primários e secundários no THALES (conjunto de análise completo)

	ticagrelor 90 mg duas vezes ao dia com AAS N=5523			AAS sozinho N=5493		Valor-p
Característica	Pacientes com eventos	KM%	Hazard Ratio (HR) (IC 95%)	Pacientes com eventos	KM%	
Desfecho primário						
Composto de AVC/Morte	303 (5,5%)	5,4%	0,83 (0,71; 0,96)	362 (6,6%)	6,5%	0,015 (s)
AVC	284 (5,1%)	5,1%	0,81 (0,69; 0,95)	347 (6,3%)	6,3%	0,008
Morte	36 (0,7%)	0,6%	1,33 (0,81; 2,19)	27 (0,5%)	0,5%	0,264
Desfecho secundário						
AVC isquêmico	276 (5,0%)	5,0%	0,79 (0,68; 0,93)	345 (6,3%)	6,2%	0,004 (s)

As razões de risco e os valores p são calculados para ticagrelor 90 mg duas vezes ao dia + AAS vs. AAS sozinho a partir do modelo de riscos proporcionais de Cox com o grupo de tratamento como a única variável explicativa.

Porcentagem Kaplan-Meier calculada em 30 dias.

Nota: o número de primeiros eventos para os componentes acidente vascular cerebral e morte é o número real dos primeiros eventos para cada componente e não somam o número de eventos no desfecho composto.

(s) Indica significância estatística.

IC = intervalo de confiança; HR = Razão de risco; KM = Kaplan-Meier; N = Número de pacientes

Ticagrelor 90 mg duas vezes ao dia, em combinação com AAS, foi superior ao AAS sozinho na prevenção do desfecho composto de AVC e morte, que correspondeu a uma redução do risco relativo (RRR) de 17% e uma redução do risco absoluto (RRA) de 1,1 % (Tabela 3). O efeito foi impulsionado por uma redução no componente de AVC do desfecho primário (19% RRR, 1,1% RRA).

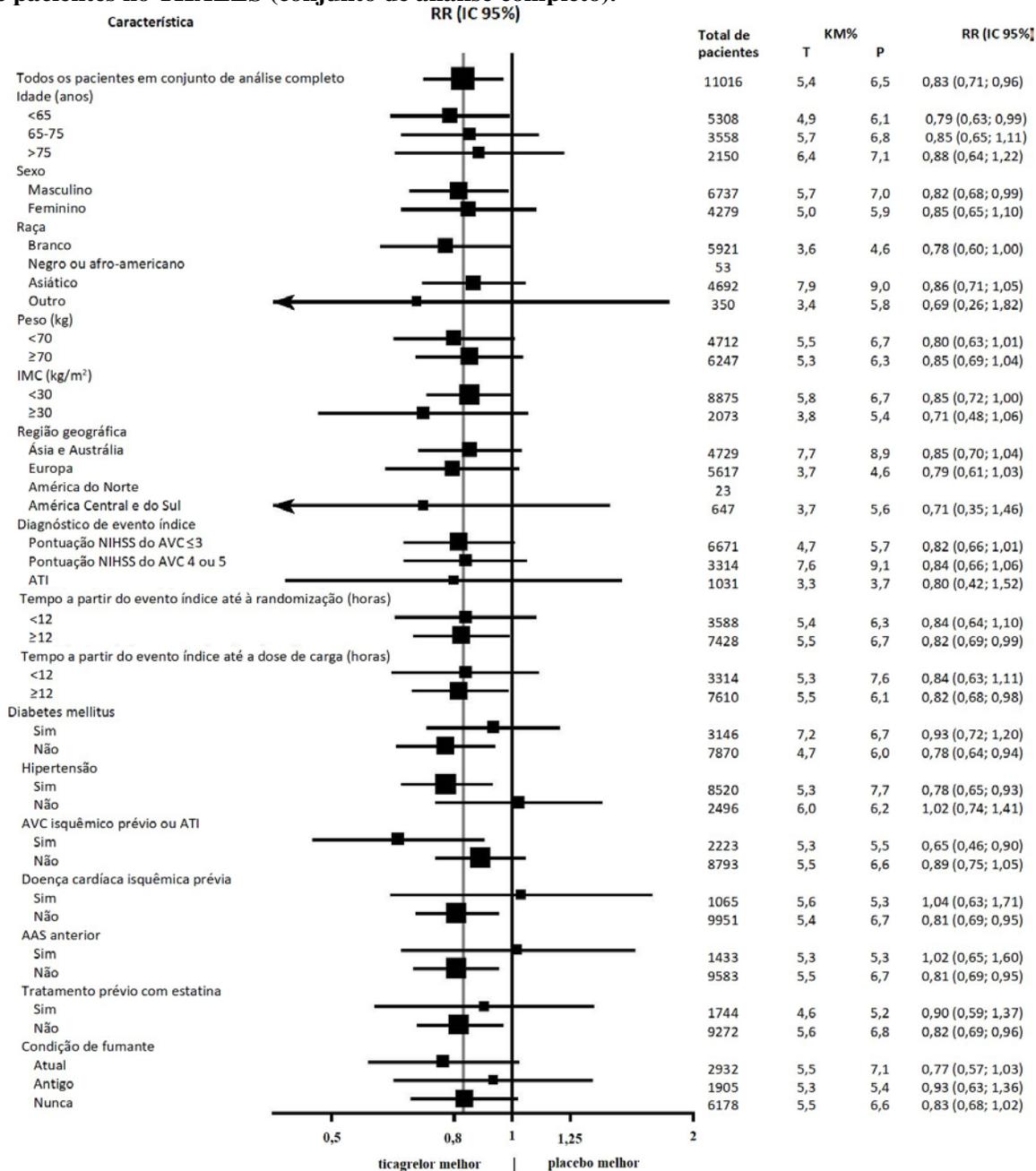
Houve uma redução estatisticamente significativa na taxa de AVC isquêmico para ticagrelor em combinação com AAS em comparação com AAS sozinho (21% RRR, 1,2% RRA).

Em uma análise exploratória predefinida, houve menos eventos de AVC incapacitantes subsequentes (definidos por pacientes com um AVC subsequente e com uma pontuação mRS > 2) em pacientes tratados com ticagrelor 90 mg com AAS em comparação com AAS sozinho (150 (2,7%) vs. 188 (3,5%), respectivamente).

Uma análise exploratória predefinida foi realizada em pacientes com estenose aterosclerótica ipsilateral > 30%, nos quais havia numericamente menos eventos de desfecho primário (composto de acidente vascular cerebral e morte) para pacientes tratados com ticagrelor 90 mg com AAS em comparação com AAS sozinho (92 (8,1%) vs 132 (10,9%), respectivamente).

O efeito do tratamento de ticagrelor em combinação com AAS vs. AAS sozinho foi consistente entre os subgrupos predefinidos, ver Figura 5.

Figura 5: Razões de risco e taxas do desfecho clínico composto primário de AVC e morte por subgrupo de pacientes no THALES (conjunto de análise completo).



População pediátrica

Em um estudo de fase 3 randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, o objetivo primário de redução da taxa de crises vaso-oclusivas em pacientes pediátricos com 2 a menos de 18 anos de idade e com doença falciforme, não foi atendida.

Referências bibliográficas

Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791-800.

Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010;375(9711):283-93.

James SK, Roe MT, Cannon CP, Cornel JH, Horrow J, Husted S, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: a substudy from the prospective randomized PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ* 2011;342:d3527.

Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, Becker RC, Storey FR, Angiolillo DJ, et al. Ticagrelor compared to clopidogrel by geographic region in the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) Trial. *Circulation* 2011;124(5):544-54.

Scirica BM, Cannon CP, Emanuelsson H, Michelson EL, Harrington RA, Husted S, et al. The incidence of bradyarrhythmias and clinical bradyarrhythmic events in patients with acute coronary syndromes treated with ticagrelor or clopidogrel in the PLATO (PLATelet inhibition and patient Outcomes) trial: results of the continuous electrocardiographic assessment substudy. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(19):1908-16.

Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.

Wallentin L, James S, Storey RF, Armstrong M, Barratt BJ, Horrow J, et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet* 2010;376(9749):1320-8.

3 CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

- Mecanismo de ação

TIAG[®] contém ticagrelor um membro da classe química ciclopentiltriazolopirimidinas (CPTP), que é antagonista seletivo oral, de ação direta e de ligação reversível ao receptor P2Y₁₂ que previne a ativação e agregação plaquetária mediada por adenosina difosfato (ADP) P2Y₁₂ dependente. O ticagrelor não previne a ligação do ADP, mas quando ligado ao receptor P2Y₁₂ previne a transdução de sinal ADP induzida. Como as plaquetas participam na iniciação e/ou evolução de complicações trombóticas da doença arterosclerótica, a inibição da função plaquetária tem demonstrado redução do risco de eventos cardiovasculares como morte, IM ou AVC.

O ticagrelor possui um mecanismo de ação adicional, aumentando os níveis de adenosina endógena pela inibição do transportador equilibrativo 1 de nucleosídeo (ENT-1). A adenosina é formada localmente nos pontos de hipóxia e dano tecidual, através da degradação da adenosina tri- e di-fosfato (ATP e ADP) liberada. Como a degradação da adenosina é essencialmente restrita ao espaço intracelular, a inibição do ENT-1 pelo ticagrelor prolonga a meia-vida da adenosina e, portanto, aumenta a sua concentração extracelular local promovendo aumento localizado das respostas à adenosina. O ticagrelor não possui efeito significativo direto nos receptores de adenosina (A₁, A_{2A}, A_{2B}, A₃) e não é metabolizado à adenosina. Tem sido documentado que a adenosina possui um número de efeitos que incluem: vasodilatação, cardioproteção, inibição da agregação plaquetária, modulação da inflamação e indução de dispneia, o que pode contribuir para o perfil clínico do ticagrelor.

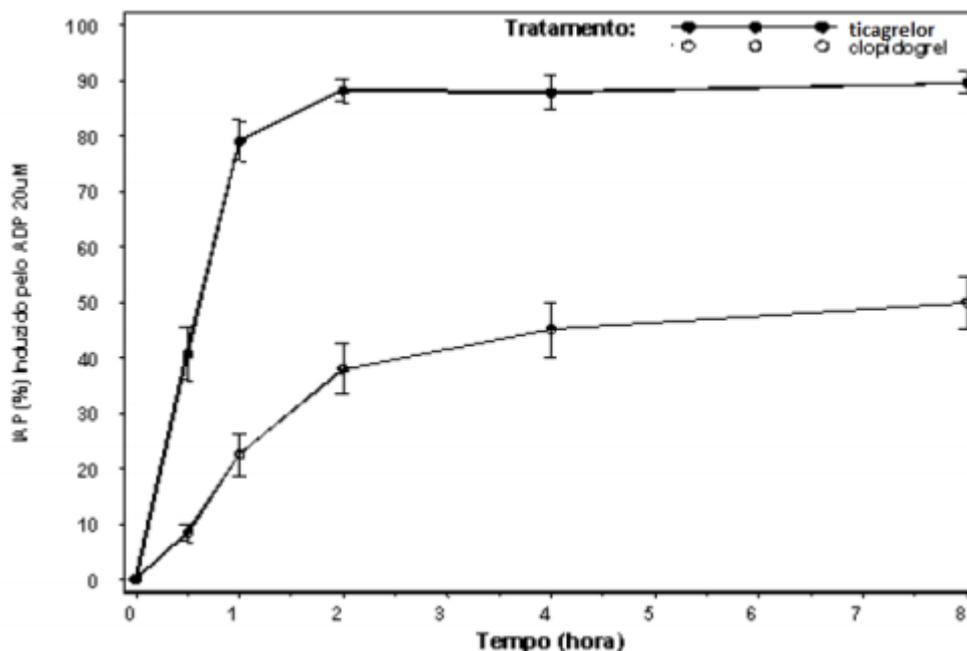
Efeitos farmacodinâmicos:

- Início da ação

A inibição da agregação plaquetária (IAP) por ticagrelor e clopidogrel foi comparada em um estudo de 6 semanas examinando ambos os efeitos agudos e crônicos de inibição das plaquetas em resposta a 20 μ M ADP como a agregação agonista de plaquetas em pacientes com Doença Arterial Coronariana (DAC) estável em terapia com o AAS. O início foi avaliado após uma dose de ataque de 180 mg de ticagrelor ou 600 mg de clopidogrel.

Ticagrelor demonstra um rápido início de efeito farmacológico, como demonstrado pela média de IAP para ticagrelor em 0,5 horas após dose de ataque de 180 mg em torno de 41%, com o efeito IAP máximo de 87,9% a 89,6% por 2-4 horas pós-dose. 90% dos pacientes tiveram um alcance final de IAP >70% por 2 horas pós-dose. O alto efeito da IAP de ticagrelor entre 87% -89% foi mantido entre 2-8 horas.

Figura 6: Extensão média final de Inibição (\pm EP*) da Agregação Plaquetária (IAP) após doses orais únicas de 180 mg de ticagrelor ou 600 mg de clopidogrel em pacientes com Doença Arterial Coronariana (DAC) estável.



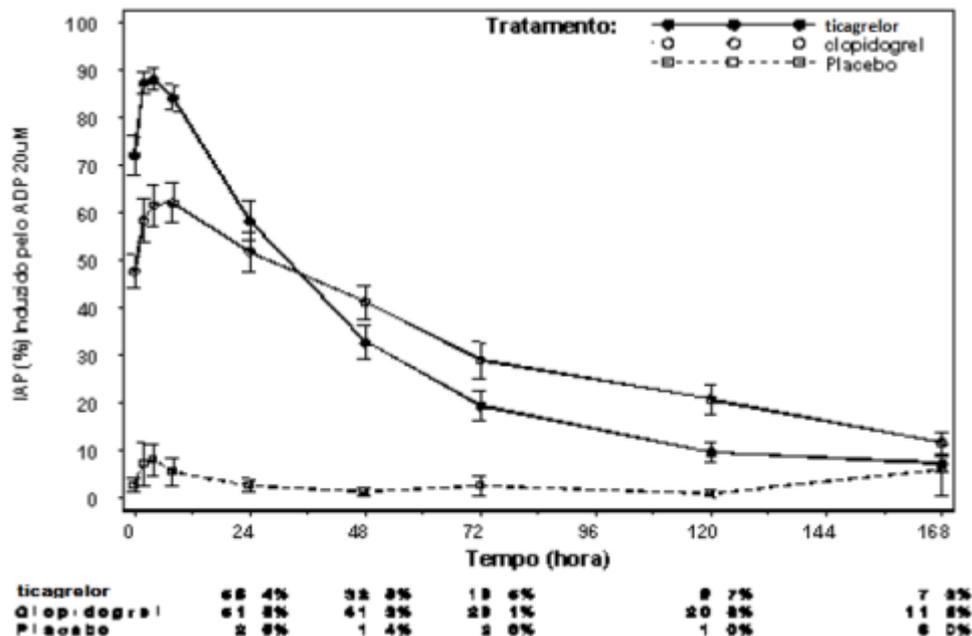
*EP: erro padrão

- Reversão de efeito

A reversão foi examinada após 6 semanas com ticagrelor 90 mg duas vezes ao dia ou 75 mg de clopidogrel uma vez ao dia, novamente em resposta a 20 μ M ADP. Após o declínio das concentrações de ticagrelor a um nível inferior ao requerido para saturação do receptor, a IAP diminui gradualmente com o declínio das concentrações plasmáticas. Uma vez que ticagrelor se liga reversivelmente, a recuperação da função plaquetária não depende da reposição de plaquetas. Ticagrelor tem uma taxa de reversão mais rápida da IAP em comparação com o clopidogrel, conforme determinado pela inclinação de reversão de 4-72 horas após a última dose.

A extensão média final da IAP medida após a última dose de ticagrelor é aproximadamente 20-30% maior para ticagrelor comparado com o clopidogrel. Entretanto, por 24 horas pós-dose, a % da IAP é similar entre ticagrelor e clopidogrel, e é menor para ticagrelor a partir de 72 horas em até 7 dias comparado com o clopidogrel. A % média da IAP para ticagrelor em 72 horas (Dia 3) após última dose foi comparável ao clopidogrel no Dia 5, e a % da IAP para ticagrelor no dia 5 foi similar ao clopidogrel no dia 7, que não é estatisticamente diferente do placebo.

Figura 7: Extensão média final de Inibição (\pm EP) da Agregação Plaquetária (IAP) após a última dose de manutenção de 90 mg de ticagrelor ou 75 mg de clopidogrel ou placebo.



- Respondedores ao ticagrelor

A IAP induzida por ticagrelor tem menor variabilidade nos picos de concentrações plasmáticas de ticagrelor observados com a dose de 90 mg duas vezes ao dia em comparação ao clopidogrel 75 mg uma vez ao dia. Pacientes com DAC estável, predeterminados a terem menor resposta IAP ao clopidogrel (não-respondedores), e que receberam uma dose concomitante de ácido acetilsalicílico, exibiram maior média de resposta IAP após administração de ticagrelor comparado ao clopidogrel. Em não-respondedores ao clopidogrel, a resposta observada de IAP ao ticagrelor foi maior e mais consistente. O tratamento de ticagrelor resultou em IAP consistentemente mais elevada em comparação com o clopidogrel, e isso foi aparente após a dose para ambos os respondedores e não-respondedores.

- Dados de troca

A troca de clopidogrel 75 mg uma vez ao dia para ticagrelor 90mg duas vezes ao dia resulta em um aumento absoluto da IAP de 26,4% e a troca de ticagrelor para clopidogrel resulta em uma diminuição absoluta da IAP de 24,5%. Os pacientes podem ser transferidos de clopidogrel para ticagrelor sem a interrupção do efeito antiplaquetário (vide item POSOLOGIA E MODO DE USAR).

- Mecanismo da Adenosina (ENT-1)

O ticagrelor aumenta a concentração plasmática de adenosina em pacientes SCA e tem demonstrado que amplia inúmeras respostas fisiológicas à adenosina. A adenosina é um vasodilatador; ticagrelor demonstrou que amplia o aumento do fluxo sanguíneo coronário induzido por adenosina em voluntários saudáveis e em pacientes SCA. Adenosina é um inibidor plaquetário endógeno; ticagrelor demonstrou que aumenta a inibição da agregação plaquetária mediada por adenosina em adição à inibição plaquetária decorrente do seu antagonismo ao P2Y₁₂. A adenosina está associada ao efeito cardioprotetor de pré-condicionamento; em um modelo em ratos com lesão de reperfusão, ticagrelor demonstrou redução do tamanho do infarto através do mecanismo mediado por adenosina. A adenosina também induz dispneia; ticagrelor demonstrou ampliação da dispneia adenosina-induzida em voluntários saudáveis. Desta maneira, a dispneia observada em alguns pacientes que utilizam ticagrelor (vide item REAÇÕES ADVERSAS) pode ser parcialmente mediada por adenosina.

Propriedades farmacocinéticas

- Geral

O ticagrelor demonstra farmacocinética linear, e a exposição ao TIAG[®] e ao metabólito ativo (AR-C124910XX) são aproximadamente proporcionais à dose.

- Absorção

A absorção de ticagrelor é rápida, com uma t_{max} mediana de aproximadamente 1,5 horas. A formação do principal metabólito circulante AR-C124910XX (também ativo) de ticagrelor é rápida, com uma T_{max} mediana de aproximadamente 2,5 horas. A C_{max} e a AUC de ticagrelor e do metabólito ativo aumentaram de uma maneira aproximadamente proporcional à dose por toda faixa de doses estudadas (30- 1260 mg).

A biodisponibilidade média absoluta de ticagrelor foi estimada em 36% (faixa de 25,4% a 64,0%). A ingestão de uma refeição rica em gordura não teve efeito sobre a C_{max} de ticagrelor ou a AUC do metabólito ativo, mas resultou em um aumento de 21% na AUC de ticagrelor e uma diminuição de 22% na C_{max} do metabólito ativo. Estas pequenas alterações são consideradas de mínima relevância clínica, portanto, ticagrelor pode ser administrado com ou sem alimentos.

Ticagrelor na forma de comprimidos triturados misturados em água, administrado por via oral ou administrado através de tubo nasogástrico ao estômago é bioequivalente aos comprimidos inteiros com AUC e C_{max} dentro de 80-125% e t_{max} mediana de 1h (intervalo de 1h a 4h) para ticagrelor.

- Distribuição

O volume de distribuição de ticagrelor no estado de equilíbrio é 87,5 L. Ticagrelor e o metabólito ativo são extensivamente ligados às proteínas plasmáticas humanas (> 99,0%).

- Metabolismo

A CYP3A é a principal enzima responsável pelo metabolismo de ticagrelor e a formação do metabólito ativo e suas interações com outros substratos da CYP3A variam da ativação até a inibição. Ticagrelor e o metabólito ativo são fracos inibidores da glicoproteína-P.

O principal metabólito de ticagrelor é o AR-C124910XX, que também é ativo como avaliado *in vitro* pela ligação ao receptor de ADP P2Y₁₂ das plaquetas. A exposição sistêmica ao metabólito ativo é aproximadamente 30-40% do obtido por ticagrelor.

- Excreção

A principal via de eliminação de ticagrelor é por metabolização hepática. Quando ticagrelor marcado radioativamente é administrado, a recuperação média da radioatividade é de aproximadamente 84% (57,8% nas fezes, 26,5% na urina). Recuperações de ticagrelor e do metabólito ativo na urina foram menor que 1% da dose. A primeira via de eliminação do metabólito ativo é principalmente através da secreção biliar. A t_{1/2} média foi aproximadamente 6,9 horas (faixa 4,5-12,8 horas) para ticagrelor e 8,6 horas (faixa 6,5-12,8 horas) para o metabólito ativo.

- Populações especiais

Idosos: exposições maiores ao ticagrelor (aproximadamente 60% para C_{max} e para AUC) e ao metabólito ativo (aproximadamente 50% para C_{max} e para AUC) foram observadas em indivíduos idosos (≥ 65 anos) em comparação com indivíduos mais jovens. Estas diferenças não são consideradas clinicamente significativas (vide item POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Pediátrico: não é indicado na população pediátrica (ver item “Posologia e Modo de Usar”).

Sexo: exposições maiores ao ticagrelor (aproximadamente 52% e 37% para C_{max} e AUC, respectivamente) e ao metabólito ativo (aproximadamente 50% para C_{max} e para AUC) foram observadas em mulheres em relação aos homens. Estas diferenças não são consideradas clinicamente significativas.

Insuficiência renal: a exposição ao ticagrelor foi aproximadamente 20% menor e a exposição ao metabólito ativo foi aproximadamente 17% maior em pacientes com insuficiência renal grave comparado a indivíduos com função renal normal. O efeito de IAP de ticagrelor foi similar entre os dois grupos,

entretanto, houve maior variabilidade observada na resposta individual em pacientes com insuficiência renal grave.

Em pacientes com doença renal terminal em hemodiálise, a AUC e a C_{max} de ticagrelor 90 mg administradas em um dia sem diálise foram 38% e 51% superiores, respectivamente, em comparação com indivíduos com função renal normal. Um aumento similar na exposição foi observado quando o ticagrelor foi administrado imediatamente antes da diálise, demonstrando que ticagrelor não é dialisável. A exposição do metabolito ativo aumentou em menor grau. O efeito da IAP do ticagrelor foi independente da diálise em pacientes com doença renal terminal e semelhante a indivíduos com função renal normal.

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal.

Insuficiência hepática: a C_{max} e a AUC para ticagrelor foram 12% e 23% maiores em pacientes com insuficiência hepática leve em comparação com indivíduos saudáveis, respectivamente, entretanto, o efeito de IAP de ticagrelor foi similar entre os dois grupos. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve. Ticagrelor não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave não há informações sobre a farmacocinética em pacientes com insuficiência hepática moderada (vide itens POSOLOGIA E MODO DE USAR, CONTRAINDICAÇÕES e ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Etnia: pacientes de origem asiática têm uma biodisponibilidade média 39% mais alta em comparação com pacientes caucasianos. Pacientes autoidentificados como negros tiveram uma biodisponibilidade 18% menor de ticagrelor comparados a pacientes caucasianos. Em estudos de farmacologia clínica, a exposição (C_{max} e AUC) de ticagrelor em indivíduos japoneses foi aproximadamente 40% (20% após ajuste para o peso corporal) maior comparada com a de caucasianos. A exposição em pacientes auto-identificados como hispânicos ou latinos foi semelhante aos caucasianos.

Dados de segurança pré-clínica

Dados pré-clínicos para o ticagrelor e o principal metabolito não demonstraram risco inaceitável para efeitos adversos para humanos baseado em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única e repetida e potencial genotóxico.

Reações adversas não observadas em estudos clínicos, mas observadas em animais com níveis de exposição similar ou superior aos níveis de exposição clínica e com possível relevância para o uso clínico foram: toxicidade GI (gastrointestinais) e irritação gastrointestinal.

Não foram observados tumores relacionados ao composto em um estudo de 2 anos com camundongos em doses orais até 250 mg/kg/dia (> 18 vezes a exposição terapêutica humana máxima). Não houve aumento nos tumores em ratos machos em doses orais até 120 mg/kg/dia (> 15 vezes a exposição terapêutica humana máxima). Houve um aumento de adenocarcinomas uterinos e adenomas hepatocelulares mais adenocarcinomas e uma redução nos adenomas hipofisários e fibroadenomas mamários em ratas expostas somente a altas doses (> 25 vezes a exposição terapêutica humana máxima). Não foi observada alteração na incidência de tumores em doses de 60 mg/kg/dia (diferença de 8 vezes para a exposição terapêutica humana máxima). Os tumores uterinos observados apenas em ratos foram achados ser o resultado de um efeito endócrino não-genotóxico do desequilíbrio hormonal presente em ratos que receberam altas doses de ticagrelor. Os tumores benignos do fígado são considerados secundários a resposta pelo fígado para a carga metabólica localizada no fígado a partir de doses elevadas de ticagrelor.

O ticagrelor foi testado em uma faixa de testes *in vitro* e *in vivo* e não foi mostrado ser genotóxico.

O ticagrelor não demonstrou ter efeito na fertilidade de ratas fêmeas em doses orais até 200 mg/kg por dia (aproximadamente 20 vezes a exposição terapêutica humana máxima) e não teve efeito sobre a fertilidade de ratos machos em doses até 180 mg/kg/dia (15,7 vezes a exposição terapêutica humana máxima).

Em estudos de toxicologia reprodutiva, ratas grávidas receberam ticagrelor durante a organogênese em doses de 20 a 300 mg/kg/dia. 20 mg/kg/dia é aproximadamente o mesmo que a dose máxima recomendada para humanos (DMRH) de 90 mg duas vezes por dia para um ser humano de 60 kg numa base mg/m². As reações adversas em prole ocorreram em doses de 300 mg/kg/dia (16,5 vezes a DMRH em mg/m²) e incluíram lobo de fígado e costelas supranumerárias, ossificação incompleta de esterno, articulação deslocada da pelve e esterno disformes/desalinhas. Na dose média de 100 mg/kg/dia (5,5 vezes a DMRH

em mg/m²), foram observados atrasos no desenvolvimento do fígado e esqueleto. Quando coelhas grávidas receberam ticagrelor durante a organogênese em doses de 21 a 63 mg/kg/dia, fetos expostos à maior dose materna de 63 mg/kg/dia (6,8 vezes o DMRH com base em mg/m²) tiveram o desenvolvimento da vesícula biliar retardado e ossificação incompleta do osso hioide, púbis e esterno.

Em um estudo pré-natal/pós-natal, ratas grávidas receberam ticagrelor em doses de 10 a 180 mg/kg/dia durante o final da gestação e lactação. Foram observadas morte dos filhotes e efeitos no crescimento dos mesmos a doses de 180 mg/kg/dia (aproximadamente 10 vezes a DMRH com base em mg/m²). Efeitos relativamente menores, como atrasos no desdobramento da orelha e abertura ocular, ocorreram em doses de 10 e 60 mg/kg (aproximadamente metade e 3,2 vezes a DMRH em mg/m² base).

4. CONTRAINDICAÇÕES

TIAG[®] é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade ao ticagrelor ou a qualquer componente da fórmula.

Este medicamento é contraindicado a pacientes com sangramento patológico ativo, com antecedente de hemorragia intracraniana e/ou com insuficiência hepática grave (vide itens REAÇÕES ADVERSAS, POSOLOGIA E MODO DE USAR, ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

A administração concomitante de ticagrelor com inibidores potentes do CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir e atazanavir), pode levar a um aumento substancial da exposição ao ticagrelor (vide item INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Risco de sangramento

Assim como com outros agentes antiplaquetários, o uso de ticagrelor em pacientes com conhecido risco aumentado de sangramento deve ser balanceado em relação ao benefício em termos de prevenção de eventos trombóticos. Se clinicamente indicado, TIAG[®] deve ser utilizado com cuidado nos seguintes grupos de pacientes:

- Pacientes com propensão a sangrar (por exemplo, devido a um trauma recente, cirurgia recente, sangramento gastrointestinal ativo ou recente, ou insuficiência hepática moderada) ou que se encontram sob risco aumentado de trauma. O uso de TIAG[®] é contraindicado em pacientes com sangramento patológico ativo e em pacientes com antecedente de hemorragia intracraniana e insuficiência hepática grave (vide item CONTRAINDICAÇÕES).
- Pacientes com administração concomitante de medicamentos que podem aumentar o risco de sangramento (por exemplo, anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), anticoagulantes orais e/ou fibrinolíticos dentro de 24 horas da dose de TIAG[®]).

A transfusão de plaquetas não reverteu o efeito antiagregante plaquetário de ticagrelor em voluntários saudáveis e é improvável que apresente benefício clínico em pacientes com sangramento. Ticagrelor circulante pode inibir as plaquetas transfundidas. Uma vez que a coadministração de ticagrelor com desmopressina não diminuiu o tempo de sangramento padrão, é improvável que a desmopressina seja efetiva no manuseio clínico do sangramento.

Terapia antifibrinolítica (ácido aminocapróico ou ácido tranexâmico) e/ou terapia com fator VIIa recombinante pode aumentar a hemostasia. TIAG[®] pode ser retomado após a causa de sangramento ter sido identificada e controlada.

Cirurgia

Se um paciente necessita de cirurgia, os médicos devem considerar o perfil clínico de cada paciente, bem como os benefícios e riscos da terapia antiplaquetária continuada determinando quando a interrupção do tratamento de TIAG[®] deve ocorrer.

Nos pacientes do estudo PLATO que se submeteram a RM, ticagrelor apresentou uma taxa similar de sangramentos maior em comparação ao clopidogrel em todos os dias da terapia com exceção do Dia 1 onde ticagrelor teve a maior taxa de sangramento.

Se um paciente for submetido a cirurgia eletiva e efeito antiplaquetário não é desejado, ticagrelor deve ser interrompido 5 dias antes da cirurgia. (vide item PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS).

Pacientes com AVC isquêmico prévio

Pacientes com SCA e com AVC isquêmico anterior podem ser tratados com ticagrelor por até 12 meses (estudo PLATO).

No estudo PEGASUS, pacientes com história de infarto do miocárdio com AVC isquêmico prévio não foram incluídos.

Portanto, na ausência de dados, não é recomendado o tratamento desses pacientes após um ano.

Pacientes com insuficiência hepática moderada

Existe uma experiência limitada com ticagrelor em pacientes com insuficiência hepática moderada, portanto, é aconselhada cautela nesses pacientes. TIAG[®] é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave (vide itens POSOLOGIA E MODO DE USAR, CONTRAINDICAÇÕES, e PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Bradiarritmia

A monitorização por Holter ECG demonstrou, na maioria das vezes, uma frequência aumentada de pausas ventriculares assintomáticas durante o tratamento com ticagrelor em comparação com o clopidogrel. Nos estudos de fase 3 para avaliação da segurança e eficácia de ticagrelor, os eventos bradiarrítmicos foram relatados em uma frequência similar para o ticagrelor e comparadores (placebo, clopidogrel e ácido acetilsalicílico). Pacientes com um risco aumentado de eventos bradicárdicos (por exemplo, pacientes sem marcapasso que tinham síndrome do nó sinoatrial, bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º grau ou síncope relacionada à bradicardia) foram excluídos dos estudos pivotais de ticagrelor. Portanto, devido à experiência clínica limitada nestes pacientes, recomenda-se precaução (vide também item PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS).

Eventos bradiarrítmicos e bloqueios atrioventriculares foram relatados no cenário pós-comercialização em pacientes tomando ticagrelor (vide item REAÇÕES ADVERSAS), principalmente em pacientes com Síndrome Coronariana Aguda (SCA), para os quais a isquemia cardíaca e fármacos concomitantes que reduzem a frequência cardíaca ou afetam a condução cardíaca são potenciais fatores de confusão. A condição clínica do paciente e a medicação concomitante devem ser avaliadas como causas potenciais antes de ajustar o tratamento.

Apneia central do sono

Apneia central do sono, incluindo respiração de Cheyne-Stokes, foi relatada no cenário pós-comercialização em pacientes tomando ticagrelor. Se houver suspeita de apneia central do sono, uma avaliação clínica adicional deve ser considerada.

Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT)

A púrpura trombocitopênica trombótica foi reportada muito raramente com o uso de ticagrelor. PTT é uma condição séria e requer tratamento imediato.

Interferência com testes laboratoriais

Testes de função plaquetária para diagnosticar trombocitopenia induzida pela heparina (TIH)

Resultados falso-negativos no teste da função plaquetária para trombocitopenia induzida por heparina (TIH) foram relatados em pacientes que receberam ticagrelor. Isso está relacionado à inibição do receptor P2Y₁₂ nas plaquetas de doador saudável no teste com soro/plasma do paciente com ticagrelor. A informação sobre o tratamento concomitante com ticagrelor é necessária para interpretação dos testes de função plaquetária da TIH.

Antes de considerar a descontinuação do ticagrelor, o risco/benefício de continuar o tratamento deve ser avaliado, considerando tanto o estado protrombótico da TIH quanto o risco aumentado de hemorragia com tratamento concomitante com anticoagulante e ticagrelor.

Dispneia

Dispneia, geralmente de leve a moderada intensidade e frequentemente de resolução espontânea sem a necessidade de descontinuação do tratamento, foi relatada em pacientes tratados com ticagrelor (vide item REAÇÕES ADVERSAS).

Pacientes com asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) podem ter um risco absoluto aumentado de ocorrência de dispneia durante o uso com ticagrelor e, portanto, o TIAG[®] deve ser utilizado com precaução em pacientes com histórico de asma e/ou DPOC.

O mecanismo associado a este achado ainda não foi elucidado. Se o paciente relatar nova, prolongada ou piora da dispneia deve-se fazer uma investigação completa e se não tolerado, o tratamento com TIAG[®] deve ser descontinuado.

Aumento de ácido úrico

A hiperuricemia pode ocorrer durante o tratamento com ticagrelor (vide item REAÇÕES ADVERSAS). Aconselha-se precaução em doentes com história de hiperuricemia ou artrite gotosa. Como medida de precaução, o uso de ticagrelor em pacientes com nefropatia por ácido úrico não é recomendado.

Outros

Baseado na relação observada no estudo PLATO entre a dose de manutenção de ácido acetilsalicílico e a eficácia relativa do ticagrelor em comparação ao clopidogrel, a coadministração de ticagrelor com altas doses de ácido acetilsalicílico (>300 mg) não é recomendada (vide item PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS).

A coadministração de TIAG[®] com potentes inibidores da CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir e atazanavir) deve ser evitada visto que a coadministração pode levar a um aumento substancial de exposição ao TIAG[®] (vide item INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Descontinuações

Os pacientes que requerem a descontinuação de TIAG[®] estão em risco aumentado para eventos cardíacos ou AVC. A descontinuação prematura do tratamento deve ser evitada. Se TIAG[®] tiver que ser temporariamente interrompido devido a evento(s) adverso(s), o tratamento deve ser reiniciado assim que os benefícios superarem os riscos do evento adverso ou quando o evento adverso for resolvido (vide item POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de ticagrelor sobre a capacidade de dirigir veículos e utilizar máquinas. É esperado que ticagrelor não tenha influência ou é insignificante, sobre a capacidade de dirigir veículos e utilizar máquinas. Durante o tratamento com ticagrelor, tontura e confusão foram relatadas. Portanto, pacientes que apresentarem estes sintomas devem ser cautelosos enquanto estiverem dirigindo ou utilizando máquinas.

Atenção: este medicamento contém manitol (126 mg/comprimido), portanto, deve ser usado com cautela e a critério médico em pacientes portadores de diabetes.

TIAG[®] contém manitol, que pode ter um leve efeito laxativo.

Fertilidade

Ticagrelor não teve efeito na fertilidade masculina ou feminina em animais (vide item DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA).

Uso durante a gravidez e lactação

Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não foi conduzido estudo clínico em mulheres grávidas ou lactantes.

Dados clínicos limitados sobre a exposição de ticagrelor durante a gravidez estão disponíveis.

Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva a níveis plasmáticos superiores aos da dose clínica pretendida (vide item CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA).

Estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos com relação a gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal nos níveis plasmáticos equivalente à dose clínica pretendida.

Como estudos de reprodução animal nem sempre são preditivos de uma resposta humana, o ticagrelor deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício potencial para a mãe justificar qualquer risco potencial para o feto.

Não se sabe se este medicamento é excretado no leite humano. Estudos em ratos demonstraram que o ticagrelor e metabólitos ativos são excretados no leite. O uso de TIAG[®] durante a amamentação não é recomendada.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de outros medicamentos com ticagrelor

- Medicamentos metabolizados pela CYP3A4

Cetoconazol (potentes inibidores da CYP3A4): a coadministração de cetoconazol com ticagrelor aumentou a C_{max} e AUC de ticagrelor igual a 2,4 vezes e 7,3 vezes, respectivamente. A C_{max} e AUC do metabólito ativo foram reduzidas em 89% e 56%, respectivamente. Outros potentes inibidores da CYP3A4 (claritromicina, nefazodona, ritonavir e atazanavir), devem ter efeitos similares e não devem ser administrados concomitantemente com TIAG[®] (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Diltiazem (inibidores moderados da CYP3A4): a coadministração de ticagrelor e diltiazem aumentou a C_{max} de ticagrelor em 69% e a AUC em 174% e diminuiu a C_{max} do metabólito ativo em 38% e a AUC não foi alterada. Não houve efeito de ticagrelor nos níveis plasmáticos do diltiazem. Outros moderados inibidores da CYP3A4 (por exemplo, amprenavir, aprepitanto, eritromicina, fluconazol e verapamil) podem ser coadministrados com TIAG[®].

Rifampicina e outros indutores da CYP3A4: a coadministração de rifampicina com ticagrelor diminuiu a C_{max} e AUC de ticagrelor em 73% e 86%, respectivamente. A C_{max} do metabólito ativo foi inalterada e a AUC diminuiu em 46%, respectivamente. Também é esperado que outros indutores da CYP3A4 (por exemplo, fenitoína, carbamazepina e fenobarbital) diminuam a exposição ao ticagrelor. A coadministração de ticagrelor com indutores potentes do CYP3A4 pode diminuir a exposição e a eficácia de TIAG[®], portanto, o seu uso concomitante com ticagrelor não é recomendado.

Ciclosporina (GpP – glicoproteína P e inibidor CYP3A): a coadministração de ciclosporina (600 mg) com ticagrelor aumentou a C_{max} e AUC de ticagrelor em 2,3 vezes e 2,8 vezes, respectivamente. A AUC do metabólito ativo aumentou 32% e a C_{max} diminuiu 15% na presença da ciclosporina. Não houve efeito de ticagrelor nos níveis plasmáticos da ciclosporina.

Não há dados disponíveis sobre a utilização concomitante de ticagrelor com outras substâncias ativas que também sejam inibidores potentes da GpP e inibidores moderados do CYP3A4 (por exemplo, verapamil, quinidina) que também possam aumentar a exposição ao ticagrelor. Se a associação não puder ser evitada, seu uso concomitante deve ser feito com cautela.

Outros: Estudos de interação de farmacologia clínica demonstraram que a coadministração de ticagrelor com heparina, enoxaparina e AAS não têm qualquer efeito sobre os níveis plasmáticos de ticagrelor ou do metabólito ativo. A coadministração de ticagrelor e heparina não teve efeito sobre a heparina baseado nos testes de Tempo de Tromboplastina Parcial ativada (TTPa) e Tempo de Coagulação Ativado (TCA). A coadministração de ticagrelor e enoxaparina não teve efeito sobre a enoxaparina com base no teste de fator Xa.

Uma exposição menor e tardia aos inibidores P2Y₁₂ por via oral, incluindo o ticagrelor e o seu metabolito ativo, foi reportada em pacientes tratados com morfina (aproximadamente 35% de redução no ticagrelor). Essa interação pode estar relacionada à redução da motilidade gastrointestinal, portanto, se aplica a outros opioides. A relevância clínica é desconhecida.

Devido a potenciais interações farmacodinâmicas, deve-se ter precaução na administração concomitante de ticagrelor com medicamentos conhecidos por alterarem a hemostase.

Devido a relatos de anormalidades hemorrágicas cutâneas com ISRSs – inibidor seletivo da recaptção de serotonina (por exemplo, paroxetina, sertralina e citalopram), recomenda-se cautela ao administrar ISRSs com ticagrelor, pois isso pode aumentar o risco de sangramento.

Efeitos de ticagrelor em outros medicamentos

- Medicamentos metabolizados pela CYP3A4

Sinvastatina: a coadministração de ticagrelor com sinvastatina aumentou a C_{max} da sinvastatina em 81% e a AUC em 56% e aumentou a C_{max} em 64% e a AUC em 52% da sinvastatina ácida, com alguns aumentos individuais iguais a 2 a 3 vezes. Consideração de significância clínica deve ser dada referente a magnitude e variação de alterações na exposição a sinvastatina em pacientes que requerem mais de 40 mg de sinvastatina. Não houve efeito da sinvastatina nos níveis plasmáticos de ticagrelor. TIAG[®] pode ter efeito similar sobre a lovastatina, mas não é esperado ter um efeito clinicamente significativo sobre outras estatinas.

A utilização concomitante de ticagrelor com doses de sinvastatina ou lovastatina superiores a 40 mg não é recomendada.

O ticagrelor é um inibidor leve do CYP3A4. A coadministração de ticagrelor e substratos do CYP3A4 com índices terapêuticos estreitos (isto é, cisaprida ou alcalóides do Ergot) não é recomendada, uma vez que o ticagrelor pode aumentar a exposição a estes medicamentos.

Atorvastatina: a coadministração de atorvastatina e ticagrelor aumentou a C_{max} da atorvastatina ácida em 23% e a AUC em 36%. Aumentos similares na AUC e C_{max} foram observados para todos os metabólitos da atorvastatina ácida. Estes aumentos não são considerados clinicamente significativos.

- Medicamentos metabolizados pela CYP2C9 – tolbutamida

A coadministração de ticagrelor com a tolbutamida não resultou em alteração dos níveis plasmáticos de cada fármaco, o que sugere que ticagrelor não é um inibidor da CYP2C9 e é improvável que altere o metabolismo de fármacos mediados pela CYP2C9 como a varfarina e a tolbutamida.

Anticoncepcionais orais: a coadministração de ticagrelor e levonorgestrel e etinilestradiol aumentou a exposição do etinilestradiol em aproximadamente 20%, mas não alterou a farmacocinética do levonorgestrel. Não é esperado efeito clinicamente relevante sobre a eficácia do contraceptivo oral quando levonorgestrel e etinilestradiol são coadministrados com ticagrelor.

Medicamentos conhecidos por induzir bradicardia: devido a observações de pausas ventriculares e bradicardia predominantemente assintomáticas, deve ter-se cuidado ao administrar o ticagrelor concomitantemente com medicamentos conhecidos por induzir bradicardia (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). No entanto, não foi observada evidência de reações adversas clinicamente significativas no estudo PLATO após administração concomitante com um ou mais medicamentos conhecidos por induzir bradicardia (por exemplo, 96% de bloqueadores beta, 33% bloqueadores dos canais de cálcio diltiazem e verapamil e 4% digoxina).

Digoxina (substrato da GpP – glicoproteína P): a administração concomitante de ticagrelor aumentou a C_{max} da digoxina em 75% e a AUC em 28%. Portanto, monitoramento laboratorial e/ou clínico adequado é recomendado quando da administração de medicamentos dependentes da GpP– glicoproteína P de índice terapêutico estreito como a digoxina concomitantemente com ticagrelor.

Outras terapias concomitantes: em estudos clínicos, ticagrelor foi geralmente administrado com AAS, heparina, heparina de baixo peso molecular, inibidores da GpIIb/IIIa por via intravenosa, inibidores da bomba de prótons, estatinas, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores dos receptores da angiotensina, conforme a necessidade para condições concomitantes. Esses estudos não apresentaram qualquer evidência de interações adversas clinicamente significativas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (15 a 30°C). Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, TIAG® 90 mg apresenta uma validade de 36 meses a contar da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

TIAG® 90 mg: comprimido revestido de coloração amarela, redondo, biconvexo, contendo a inscrição “G1” em um lado e liso do outro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

TIAG® deve ser administrado por via oral e pode ser ingerido com ou sem alimentos. Para os pacientes que não conseguem engolir o comprimido inteiro, TIAG® (90 mg e 2 x 90 mg) pode ser triturado a um pó fino e misturado em meio copo de água e ingerido imediatamente. O copo deve ser lavado com mais meio copo de água e o conteúdo deve ser ingerido. A mistura também pode ser administrada através de uma sonda nasogástrica (CH8 ou maior). É importante lavar a sonda nasogástrica com água após a administração da mistura.

TIAG® 90 mg comprimido revestido não deve ser partido ou mastigado.

Posologia

Em pacientes com Síndromes Coronarianas Agudas, o tratamento de TIAG® deve ser iniciado com uma dose única de 180 mg (dois comprimidos de 90 mg) e então continuado com a dose de 90 mg duas vezes ao dia. O tratamento é recomendado por pelo menos 12 meses, a menos que a interrupção do ticagrelor seja clinicamente indicada (vide item PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS).

Em pacientes com Acidente Vascular Cerebral (AVC) Isquêmico Agudo ou Ataque Isquêmico Transitório (AIT), iniciar TIAG® com uma dose única de 180 mg (dois comprimidos de 90 mg) e então continuar com a dose de 90 mg duas vezes ao dia por 30 dias (vide item PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS).

Os pacientes que estiverem utilizando TIAG® devem também tomar uma dose baixa de manutenção diária de 75-150 mg de ácido acetilsalicílico (AAS). Uma dose inicial de ataque de ácido acetilsalicílico é recomendada em pacientes com SCA, AVC Isquêmico Agudo ou AIT (vide item PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS).

Esquecimento de dose

Lapsos durante a terapia devem ser evitados. Se o paciente se esquecer de tomar uma dose de TIAG® deve tomar sua próxima dose no horário programado.

Interrupção prematura

A interrupção prematura com qualquer terapia antiplaquetária, incluindo TIAG®, pode resultar em um aumento do risco de morte cardiovascular (CV), infarto do miocárdio (IM) ou AVC devido à doença subjacente do paciente (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Os médicos que desejam alterar a terapia para TIAG® devem administrar a primeira dose de TIAG® 24 horas após a última dose do outro medicamento antiplaquetário.

Populações especiais

- **Pacientes pediátricos:** a segurança e a eficácia em crianças abaixo de 18 anos de idade não foram estabelecidas. (ver item “Resultados de Eficácia”).
- **Idosos:** não é necessário ajuste de dose.
- **Pacientes com insuficiência renal:** não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal (vide item PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS).
- **Pacientes com insuficiência hepática:** não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática leve. Ticagrelor não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave e o uso nesses pacientes é, portanto, contraindicado. Apenas informações limitadas estão disponíveis em pacientes com insuficiência hepática moderada. O ajuste de dose não é recomendado, mas o ticagrelor deve ser usado com cautela (vide itens CONTRAINDICAÇÕES, ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Sumário do perfil de segurança

O perfil de segurança de ticagrelor foi avaliado em um grande programa de desenvolvimento, em que mais de 58.000 pacientes e voluntários saudáveis receberam ticagrelor. Os dados sobre as reações adversas ao medicamento identificadas em estudos clínicos ou em experiência pós-comercialização com ticagrelor são apresentadas abaixo, incluindo informações de estudos clínicos específicos para as indicações aprovadas (PLATO, PEGASUS e THALES).

A segurança de ticagrelor em pacientes com síndrome coronariana aguda (AI, IAMSST e IAMCST) foi avaliada no estudo PLATO, que comparou os pacientes tratados com ticagrelor (90 mg duas vezes ao dia) com pacientes tratados com clopidogrel (75 mg uma vez ao dia) ambos administrados em associação com AAS e outras terapias padrão.

A duração mediana do tratamento com ticagrelor foi de 277 dias. No PLATO, os pacientes tratados com ticagrelor tiveram maior incidência de descontinuação devido a eventos adversos do que com o clopidogrel (7,4% vs. 5,4%).

A segurança de ticagrelor em pacientes com história de infarto do miocárdio (IM ocorreu pelo menos um ano atrás) e alto risco de desenvolver um evento trombótico foi avaliada no estudo PEGASUS, que comparou pacientes tratados com 60 mg de ticagrelor duas vezes ao dia ou 90 mg duas vezes ao dia combinado com AAS com a terapia de AAS sozinho e outras terapias padrões. A duração mediana do tratamento para ticagrelor 60 mg duas vezes ao dia foi de 29,4 meses. No PEGASUS, os pacientes tratados com ticagrelor tiveram uma maior incidência de descontinuação devido a eventos adversos em comparação com a terapia de AAS sozinho (16,1% para ticagrelor 60 mg com AAS vs. 8,5% para a terapia AAS sozinho).

No estudo THALES, os pacientes tratados com ticagrelor em combinação com ácido acetilsalicílico (AAS) tiveram uma maior incidência de descontinuação do medicamento do estudo devido a eventos adversos em comparação com o tratamento com AAS sozinho (9,7% para ticagrelor 90 mg duas vezes ao dia em combinação com AAS vs. 7,6% para o tratamento com AAS sozinho).

As reações adversas ao medicamento mais comumente relatadas em pacientes tratados com ticagrelor foram sangramentos e dispneia (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Lista tabelada de reações adversas ao medicamento

As reações adversas ao medicamento a partir dos estudos clínicos com ticagrelor são listados pela Classe de Sistema de Órgãos (CSO) MeDRA e categorias de frequência determinadas pelos estudos PEGASUS e PLATO encontram-se na Tabela 4. Dentro de cada categoria de CSO e frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As categorias de frequência são definidas de acordo com os seguintes parâmetros: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$), não conhecido (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 4. Reações adversas a medicamentos observadas nos estudos clínicos

Classificação por Sistema de órgãos	Muito comum(≥ 10%)	Comum (≥ 1% e < 10%)	Incomum (≥ 0,1% e < 1%)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)	---	---	Hemorragias tumorais ^(b)
Distúrbios do sangue edo sistema linfático	Distúrbio hemorrágico ^(c)	---	---
Distúrbios do sistema imune			Hipersensibilidade incluindo angioedema
Distúrbios do metabolismo enutrição	Hiperuricemia (a)	Gota	---
Distúrbios psiquiátricos	---	---	Confusão
Distúrbios do Sistema Nervoso	---	Tontura, síncope, dorde cabeça	Hemorragia intracraniana ^l
Distúrbios da visão	---	---	Hemorragia ocular (d)
Distúrbios do labirintoe audição	---	Vertigem	Hemorragiaauricular
Distúrbios vasculares	---	Hipotensão	---

Classificação por Sistema de órgãos	Muito comum(≥ 10%)	Comum (≥ 1% e < 10%)	Incomum (≥ 0,1% e < 1%)
Distúrbios respiratórios, torácicoe do mediastino	Dispneia	Hemorragia do sistema respiratório ^(e)	---
Distúrbios gastrointestinais	---	Hemorragia gastrointestinal ^(f) ,diarreia, náusea, dispepsia, constipação	Hemorragia retroperitoneal
Distúrbios da pele etecido subcutâneo	---	Sangramento dérmico ou subcutâneo ^(g) ,prurido, Rash	---
Tecido conjuntivo do esqueleto muscular e osso	---	---	Hemorragiamuscular ^(h)
Distúrbios renais e urinários	---	Sangramento do trato urinário ⁽ⁱ⁾	---
Distúrbios do Sistema reprodutivo e damama	---	---	Hemorragia do sistema reprodutivo ^(j)
Investigações	---	Creatinina sanguínea aumentada ^(a)	---
Lesão, intoxicação e complicações de procedimento	---	Hemorragia pós-procedimento, hemorragia traumática ^(k)	---

(a) Frequências derivadas das observações laboratoriais (aumento do ácido úrico para > LSN abaixo da linha de base ou no intervalo de referência e aumento de creatinina > 50% do valor basal) e não da frequência de relatos brutosde eventos adversos.

- (b) por exemplo: sangramento de câncer de bexiga, câncer gástrico, câncer de cólon.
- (c) por exemplo: o aumento da tendência de contusão, hematoma espontâneo, diátese hemorrágica.
- (d) por exemplo: hemorragia da conjuntiva, da retina, intra-ocular.
- (e) por exemplo: epistaxe, hemoptise.
- (f) por exemplo: sangramento gengival, hemorragia retal, hemorragia da úlcera gástrica.
- (g) por exemplo: equimose, hemorragia da pele, petéquias.
- (h) por exemplo: hemartrose, hemorragia muscular.
- (i) por exemplo: hematúria, cistite hemorrágica.
- (j) por exemplo: hemorragia vaginal, hematospermia, hemorragia pós-menopausa.
- (k) por exemplo: contusão, hematoma traumático, hemorragia traumática.
- (l) isto é: hemorragia intracraniana traumática, relacionada a procedimentos ou espontânea.

Experiência pós-comercialização:

As seguintes reações adversas foram identificadas no uso pós-comercialização de ticagrelor. Uma vez que estas reações são reportadas voluntariamente por uma população de tamanho desconhecido, não é sempre possível estimar com exatidão suas frequências.

Distúrbios do sistema nervoso: apneia central do sono, incluindo respiração de Cheyne-Stokes (ver item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES);

Distúrbios no sangue: púrpura trombocitopênica trombótica (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES);

Distúrbios cardíacos: bradiarritmia, bloqueios atrioventriculares (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Descrição das reações adversas ao medicamento selecionadas

Sangramentos achados no estudo PLATO

Resultados gerais de eventos hemorrágicos no estudo PLATO são mostrados na Tabela 5.

Tabela 5. Análise de eventos de sangramento totais, estimativa Kaplan Meier das taxas de sangramento por tratamento aos 12 meses (PLATO)

Desfechos de segurança	ticagrelor 90 mg duas vezes ao dia N=9235		Clopidogrel 75 mg uma vez ao dia N=9186	p-value
	KM%	Hazard Ratio (95% IC)	KM%	
Categorias de sangramento definição PLATO				
Desfecho primário de segurança				
PLATO Maior Total	11,6	1,04 (0,95; 1,13)	11,2	0,4336
Desfecho secundário				
PLATO Fatal/Ameaça à Vida	5,8	1,03 (0,90; 1,16)	5,8	0,6988
PLATO Maior Total or Menor	16,1	1,11 (1,03; 1,20)	14,6	0,0084
PLATO Não RM Maior	4,5	1,19 (1,02; 1,38)	3,8	0,0264
PLATO Não Procedimento Maior	3,1	1,31 (1,08; 1,60)	2,3	0,0058
PLATO Não Procedimento Maior ou Menor	5,9	1,39 (1,21; 1,60)	4,3	□0,0001
Categoria de sangramento definição TIMI				
TIMI Maior	7,9	1,03 (0,93; 1,15)	7,7	0,5669

TIMI Maior ou Menor	11,4	1,05 (0,96; 1,15)	10,9	0,3272
---------------------	------	----------------------	------	--------

Definições de categoria de sangramento:

PLATO Maior Fatal/Ameaça à Vida: sangramento fatal, OU qualquer sangramento intracraniano, OU intrapericárdico com tamponamento cardíaco ou choque hipovolêmico ou hipotensão grave, necessitando vasopressores/inotrópicos ou cirurgia OU diminuição na hemoglobina clinicamente aparente com >50 g/L ou ≥ 4 unidades de glóbulos vermelhos transfundidos.

PLATO Maior outros: significativamente debilitante, OU diminuição na hemoglobina clinicamente aparente com 30-50 g/L, OU 2-3 unidades de glóbulos vermelhos transfundidos.

PLATO Menor: requerem intervenção médica para parar ou tratar o sangramento.

TIMI Maior: hemorragia fatal, OU qualquer hemorragia intracraniana, OU sinais clinicamente evidentes de hemorragia associada com uma queda na hemoglobina (Hb) de ≥ 50 g/L, ou quando Hb não está disponível, uma queda no hematócrito (Hct) de $\geq 15\%$.

TIMI Menor: diminuição na hemoglobina clinicamente aparente com 30-50 g/L

No estudo PLATO, tempo para o primeiro sangramento definido em PLATO como “Maior Total”, ticagrelor não diferiu significativamente do clopidogrel. Houve pouco sangramento fatal no estudo, 20 (0,2%) para ticagrelor 90 mg duas vezes ao dia e 23 (0,3%) para o clopidogrel 75 mg uma vez ao dia. Quando o sangramento menor foi incluído, eventos de sangramento Maior e Menor definidos pelo PLATO combinados foram significativamente maiores para ticagrelor do que para o clopidogrel. As taxas globais de eventos de sangramento definido pelo TIMI não diferiram significativamente entre ticagrelor e clopidogrel.

- Sangramento relacionado a cirurgia de RM: no estudo PLATO, 42 % dos 1584 pacientes (12% de coorte) que foram submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica (RM) tiveram um sangramento definido em PLATO como Maior Fatal/Ameaça à Vida com nenhuma diferença entre os grupos de tratamento. Sangramento fatal relacionado à RM ocorreu em 6 pacientes em cada grupo de tratamento (vide item PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS).

- Sangramento não relacionado à RM e sangramentos não relacionados à procedimentos: ticagrelor e clopidogrel não diferiram em sangramento Maior fatal/Ameaça a vida definido pelo PLATO não-RM, mas Maior total definido pelo PLATO, TIMI Maior e sangramento TIMI Maior + Menor, foram mais comuns com ticagrelor. Da mesma forma, ao remover todo o sangramento relacionado ao procedimento, ocorreu mais sangramento com ticagrelor do que com o clopidogrel (Tabela 5). A descontinuação do tratamento devido a sangramento não-processual foi mais comum para ticagrelor (2,9%) do que para o clopidogrel (1,2%; $p < 0,001$).

Idade, sexo, peso, etnia, região geográfica, condições concomitantes, terapias concomitantes, e antecedentes clínicos, incluindo um AVC prévio ou ataque isquêmico transitório, todos não prevêm sangramento definido em PLATO como Maior tanto global como não relacionados à procedimentos. Assim, nenhum grupo particular foi identificado sob risco para qualquer subconjunto de sangramento.

Hemorragia intracraniana: Houve mais hemorragias intracranianas não relacionados à procedimentos com ticagrelor ($n=27$ sangramento em 26 pacientes, 0,3%) do que com clopidogrel ($n=14$ sangramentos, 0,2%), dos quais 11 sangramentos com ticagrelor e 1 com o clopidogrel foram fatais. Não houve diferença em sangramentos fatais globais. A porcentagem de hemorragia intracraniana foi baixa em ambos os grupos de tratamento dadas as comorbidades e fatores de risco cardiovasculares significativos da população em estudo.

Sangramentos achados no estudo PEGASUS

Resultados gerais de eventos hemorrágicos no estudo PEGASUS são mostrados na Tabela 6.

Tabela 6: Análise de eventos de sangramento totais, estimativa Kaplan Meier das taxas de sangramento por tratamento aos 36 meses (PEGASUS)

	Ticagrelor 60 mg duas vezes aodia com AAS N=6958		AAS sozinho N=6996	
Desfecho de Segurança	KM%	Hazard Ratio(95% IC)	KM%	p-value
Categorias de sangramento definição TIMI				
TIMI Maior	2,3	2,32 (1,68; 3,21)	1,1	<0,0001
Fatal	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
Outros TIMI Maior	1,6	3,61 (2,31; 5,65)	0,5	<0,0001
TIMI Maior ou Menor	3,4	2,54 (1,93; 3,35)	1,4	<0,0001
TIMI Maior ou Menor ou Requer atenção médica	16,6	2,64 (2,35; 2,97)	7,0	<0,0001
Categorias de sangramento definição PLATO				
PLATO Maior	3,5	2,57 (1,95; 3,37)	1,4	<0,0001
Fatal/Ameaça à Vida	2,4	2,38 (1,73; 3,26)	1,1	<0,0001
Outros PLATO Maior	1,1	3,37 (1,95; 5,83)	0,3	<0,0001
PLATO Maior ou Menor	15,2	2,71 (2,40; 3,08)	6,2	<0,0001

Definições de categoria de sangramento:

TIMI Maior: hemorragia fatal, OU qualquer hemorragia intracraniana, OU sinais clinicamente evidentes de hemorragia associada com uma queda na hemoglobina (Hb) de ≥ 50 g/L, ou quando Hb não está disponível, uma queda no hematócrito (Hct) de $\geq 15\%$.

Fatal: Um evento de sangramento que conduziu diretamente à morte no prazo de 7 dias.

HIC: Hemorragia intracraniana.

Outros TIMI Maior: sangramento TIMI Maior não-fatal, não HIC.

TIMI Menor: diminuição na hemoglobina clinicamente aparente com 30-50 g/L.

TIMI que requerem atenção médica: Exigem intervenção OU conduzem à hospitalização, OU solicitam avaliação.

PLATO Maior Fatal/Ameaça à Vida: sangramento fatal, OU qualquer sangramento intracraniano, OU intrapericárdico com tamponamento cardíaco ou choque hipovolêmico ou hipotensão grave, necessitando vasopressores/inotrópicos ou cirurgia OU diminuição na hemoglobina clinicamente aparente com >50 g/L ou ≥ 4 unidades de glóbulos vermelhos transfundidos.

PLATO Maior outros: significativamente debilitante, OU diminuição na hemoglobina clinicamente aparente com 30-50 g/L, OU 2-3 unidades de glóbulos vermelhos transfundidos.

PLATO Menor: requerem intervenção médica para parar ou tratar o sangramento.

No PEGASUS, sangramento TIMI Maior para ticagrelor 60 mg duas vezes ao dia, foi maior do que para a AAS sozinho. Não foi observado aumento no risco de hemorragia fatal e apenas um pequeno aumento foi observado em hemorragias intracranianas, em comparação com a terapia do AAS sozinho. Houve poucos

eventos de hemorragia fatal no estudo, 11 (0,3%) para ticagrelor 60 mg duas vezes ao dia e 12 (0,3%) para a terapia de AAS sozinho. O aumento do risco observado de sangramento TIMI Maior com ticagrelor 60 mg foi devido principalmente a uma maior frequência de sangramento Outros TIMI Maior impulsionado por eventos na CSO gastrointestinal.

Aumento dos padrões de sangramento semelhante à TIMI maior foram vistos para categorias de sangramentos TIMI maior ou menor e PLATO-definido Maior e PLATO-definido maior ou menor (ver Tabela 6). A descontinuação do tratamento devido a sangramento era mais comum com ticagrelor 60 mg duas vezes ao dia em comparação com a terapia AAS sozinho (6,2% e 1,5%, respectivamente). A maioria desses sangramentos foram de menor gravidade (classificado como TIMI que requerem atenção médica), por exemplo, epistaxe, contusões e hematomas.

O perfil de sangramento de ticagrelor 60 mg duas vezes ao dia foi consistente em vários subgrupos pré-definidos (por exemplo, por idade, gênero, peso, raça, região geográfica, condições concomitantes, terapia concomitante, e história médica) para eventos de sangramento TIMI maior, TIMI maior ou menor e PLATO maior.

Hemorragia intracraniana: HICs espontâneas foram relatadas em taxas semelhantes para ticagrelor 60 mg duas vezes ao dia e terapia AAS sozinho (n=13, 0,2% em ambos os grupos de tratamento). HICs traumática e procedimental apresentaram um menor aumento com ticagrelor 60 mg, (n=15, 0,2%) comparado com a terapia do AAS sozinho (n=10, 0,1%). Houve 6 HICs fatais com ticagrelor 60 mg e 5 HICs fatais com a terapia AAS sozinho. A incidência de hemorragia intracraniana foi baixa em ambos os grupos de tratamento dadas as comorbidades e fatores de risco cardiovasculares significativos da população em estudo.

Sangramentos achados no estudo THALES:

O resultado geral dos eventos hemorrágicos no estudo THALES é mostrado na Tabela 7.

Tabela 7. Análise de eventos de sangramento, estimativa de Kaplan-Meier das taxas de sangramento por tratamento em 30 dias (THALES)^a

Desfecho de segurança	ticagrelor 90 mg duas vezes ao dia com AAS N=5523			AAS sozinho N=5493		Valor-p
	Pacientes com eventos	KM%	Razão de risco (IC 95%)	Pacientes com eventos	KM%	
Categorias de Sangramento GUSTO						
Severa	28 (0,5%)	0,5%	3,99 (1,74; 9,14)	7 (0,1%)	0,1%	0,001
Severa ou Moderada	36 (0,7%)	0,6%	3,27 (1,67; 6,43)	11 (0,2%)	0,2%	<0,001

Categoria de sangramento:

GUSTO Grave: Qualquer um dos seguintes: sangramento fatal, sangramento intracraniano (excluindo transformações hemorrágicas assintomáticas de infartos cerebrais isquêmicos e excluindo micro-hemorragias <10 mm evidentes apenas na imagem de ressonância magnética gradiente-eco), sangramento que causou comprometimento hemodinâmico que requer intervenção (por exemplo, pressão sanguínea sistólica <90 mm Hg que requer reposição de sangue ou fluidos, ou vasopressor/suporte inotrópico ou intervenção cirúrgica).

GUSTO Moderado: Sangramento requerendo transfusão de sangue total ou concentrado de hemácias sem comprometimento hemodinâmico (conforme definido acima).

^a Conjunto de análise completo - análise por intenção de tratar: incluiu todos os pacientes randomizados, independentemente de sua adesão ao protocolo e participação contínua no estudo.

No THALES, a taxa de hemorragia grave de GUSTO para ticagrelor 90 mg duas vezes ao dia em combinação com AAS foi superior do que para AAS sozinho. Um padrão de sangramento semelhante foi observado para a categoria de sangramento GUSTO Grave ou Moderada (ver Tabela 7). Devido ao baixo número de eventos hemorrágicos graves de GUSTO, nenhuma conclusão pode ser tirada quanto ao risco

de sangramento entre os subgrupos. A descontinuação do tratamento devido a hemorragia foi mais comum com ticagrelor 90 mg com AAS em comparação com a terapêutica com AAS isoladamente (2,9% e 0,6%, respectivamente).

Sangramento intracraniano e sangramento fatal: no total, houve 21 hemorragias intracranianas (HICs) (19 espontâneas, 1 traumática, 1 processual) para ticagrelor 90 mg com AAS e 6 HICs (3 espontâneas, 2 traumáticas, 1 processual) para AAS sozinho. Ocorreram hemorragias fatais em 11 pacientes (10 HICs fatais, 1 hemorragia gastrointestinal fatal) com ticagrelor 90 mg com AAS e em 2 pacientes (2 HICs fatais) apenas com AAS.

Dispneia

No estudo PLATO, Eventos Adversos de dispneia foram relatados em 13,8% dos pacientes tomando ticagrelor 90 mg duas vezes ao dia e em 7,8% dos pacientes tomando clopidogrel 75 mg uma vez ao dia. A maior parte dos eventos adversos de dispneia reportados foi de intensidade leve a moderada, e, normalmente resolvida sem a necessidade de interrupção do tratamento. Dispneia foi geralmente relatada na fase inicial do tratamento e 87% dos pacientes que referiram dispneia, relataram ter apresentado um único episódio. Eventos adversos sérios de dispneia foram relatados em 0,7% dos pacientes tomando ticagrelor e em 0,4%, dos pacientes tomando clopidogrel. Os pacientes que relataram dispneia tendiam ser mais velhos e mais frequentemente apresentavam dispneia, ICC, DPOC ou asma no basal. Dados do estudo PLATO não sugerem que a maior frequência com ticagrelor é devido ao aparecimento ou agravamento de doença cardíaca ou pulmonar. Não havia nenhuma indicação de um efeito adverso de ticagrelor sobre a função pulmonar (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

No PEGASUS dispneia foi relatada em 14,2% dos pacientes que tomaram ticagrelor 60 mg duas vezes ao dia e em 5,5% dos doentes que tomaram AAS sozinho. Assim como no PLATO, a maior parte de dispneia reportada foi de intensidade leve a moderada (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

No estudo THALES, a dispneia levou à descontinuação do medicamento em estudo em 1,0% e 0,2% dos pacientes que tomaram ticagrelor 90 mg em combinação com AAS vs. AAS isoladamente, respectivamente.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Atualmente não há antídoto disponível para reverter os efeitos do ticagrelor e ele não é dialisável (vide item PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS). O tratamento da superdose deve seguir a prática médica local padrão. O efeito esperado da dose excessiva de ticagrelor é a duração prolongada do risco de sangramento associado com a inibição plaquetária. Se ocorrer sangramento, devem ser tomadas medidas de suporte apropriadas.

O ticagrelor é bem tolerado em doses únicas de até 900 mg. A toxicidade gastrointestinal foi dose-limitante em um único estudo de aumento de dose. Outros efeitos adversos significativos que podem ocorrer com a superdosagem incluem dispneia e pausas ventriculares.

Em caso de superdosagem, deve-se observar os efeitos adversos potenciais e considerar o monitoramento ECG.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0525.0087

Farmacêutica Responsável: Dra. Ana Carolina P. Forti - CRF-SP nº 47.244

Fabricado por:
Torrent Pharmaceuticals Ltd.
Dahej - Índia

Importado por:
Torrent do Brasil Ltda.
Av. Tamboré, 1180 - Módulos A3, A4, A5 e A6
Barueri - SP
CNPJ 33.078.528/0001-32

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 15/06/2022.

SAC: 0800.7708818



BU-04

Anexo B
Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ²¹	Versões (VP/VPS) ²²	Apresentações relacionadas ²³
Versão atual	Versão atual	10450 SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VPS: 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 8. Posologia e modo de usar Dizeres legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 90 mg: embalagens com 10 e 60 comprimidos
30/05/2022	4227947/22-7	10450 SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	18/01/2022	0229368/22-1	AE - Alteração - medicamentos e insumos farmacêuticos - importadora-endereço matriz	10/02/2022	Dizeres legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 90 mg: embalagens com 10 e 60 comprimidos
	28/01/2022		0359255/22-3	Ampliação do prazo de validade	04/04/2022	VPS: 2. Resultados de eficácia 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar			
27/09/2021	3811866/21-4	Notificação de alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	VP: 1. Para que este medicamento é indicado? 6. Como devo usar este medicamento? VPS: 1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 90 mg: embalagens com 10 e 60 comprimidos
27/09/2021	3811281/21-6	Notificação de alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	VP: 8. Quais os males que este medicamento pode causar? VPS: 5. Advertências e precauções	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 90 mg: embalagens com 10 e 60 comprimidos

							9. Reações adversas		
24/09/2021	3778972/21-9	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	03/01/2019	0003533/19-5	SIMILAR - Registro de medicamento similar	26/04/2021	Lançamento	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 90 mg: embalagens com 10 e 60 comprimidos