BRILINTA®

ticagrelor

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

BRILINTA®

ticagrelor

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 90 mg em embalagens com 20, 30 ou 60 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém 90 mg de ticagrelor.

Excipientes: manitol, fosfato de cálcio dibásico, amidoglicolato de sódio, hiprolose, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, talco, macrogol e óxido férrico amarelo.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

BRILINTA é indicado para a prevenção de eventos trombóticos (morte cardiovascular [CV], infarto do miocárdio [IM] e acidente vascular cerebral [AVC]) em pacientes 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).

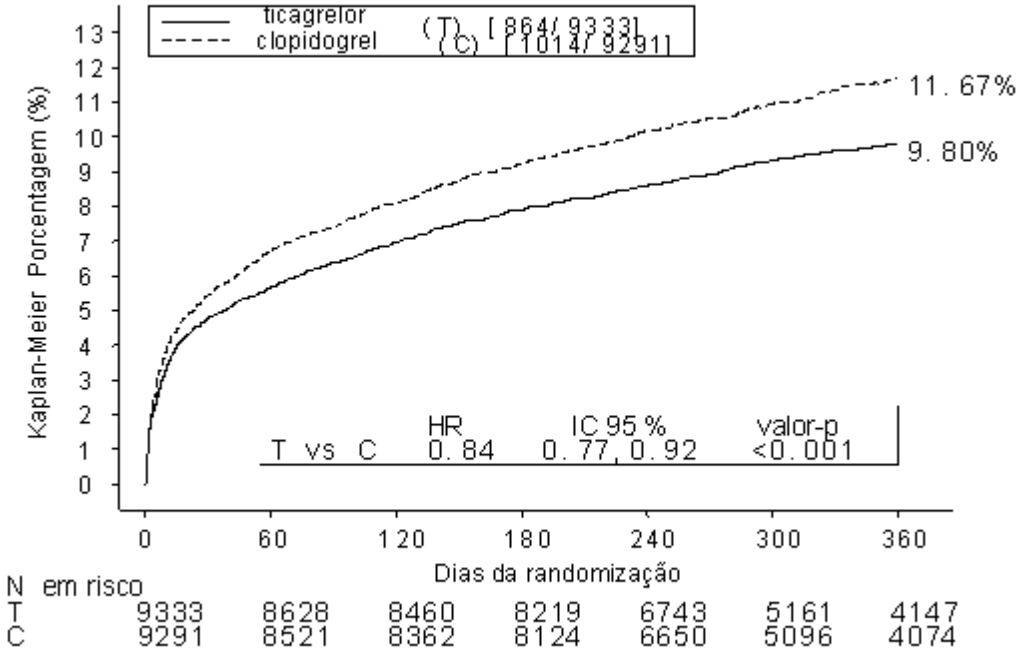
2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A evidência clínica para a eficácia de **BRILINTA** é procedente do estudo PLATO (PLATelet Inhibition and Patient Outcomes), um estudo comparativo de **BRILINTA** e clopidogrel, ambos administrados em combinação com ácido acetilsalicílico e outras terapias padrão.

O estudo PLATO foi um estudo randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, fase III, com 18.624 pacientes, que avaliou eficácia e segurança de **BRILINTA** comparado com clopidogrel para prevenção de eventos vasculares em pacientes com Síndrome Coronariana Aguda (angina instável, infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST [IAMSST] ou infarto agudo do miocárdio 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 se a terapia com tienopiridina não houvesse sido administrada anteriormente. Uma dose de ataque adicional de 300 mg foi permitida, a critério do investigador), ou uma dose de ataque de 180 mg de **BRILINTA** seguido por uma dose de manutenção de 90 mg de **BRILINTA** duas vezes ao dia. Os pacientes poderiam ser controlados clinicamente, tratados com intervenção coronária percutânea (ICP) ou cirurgia de revascularização do miocárdio (RM).

Figura. Mostra a estimativa do risco para a primeira ocorrência de qualquer evento no desfecho composto de eficácia



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

Tabela. Eventos de desfecho no estudo PLATO

	Pacientes com eventos				
Desfecho primário	**BRILINTA (%) N=9333**	**clopidogrel (%) N=9291**	**Redução do Risco Relativo[a] (%)**	***Hazard Ratio* (HR) (IC 95%)**	**valor-p**
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 /IR/AIT/outros EAT [b]	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 / IR = isquemia recorrente / AIT= acidente isquêmico transitório / EAT= evento arterial trombótico

** valor-p nominal

BRILINTA é superior ao clopidogrel na prevenção de eventos trombóticos (RRR 16%; 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 cardiovascular e infarto do miocárdio sem diferença nos acidentes vasculares cerebrais. **BRILINTA** demonstrou uma redução do risco relativo 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 **BRILINTA** ao invés de clopidogrel prevenirá 1 morte CV.

BRILINTA demonstrou superioridade em relação ao clopidogrel na prevenção do desfecho composto (morte CV, IM ou AVC). Os resultados foram precoces (redução de risco absoluto [RRA] de 0,6% e Redução do Risco Relativo [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 (ver 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 **BRILINTA** 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 HR para o desfecho primário favorece **BRILINTA** 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 **BRILINTA** 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 **BRILINTA** seja utilizado com uma dose baixa de ácido acetilsalicílico de 75-150 mg (ver itens "Posologia e modo de usar" e "Advertências e precauções").

Os benefícios associados com **BRILINTA** 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 (ver item "Interações medicamentosas").

BRILINTA demonstrou uma redução do risco relativo (RRR) estatisticamente significativa no desfecho composto de morte cardiovascular (CV), infarto do miocárdio (IM) e acidente vascular cerebral (AVC) em pacientes com SCA com intenção de tratamento invasivo (RRR 16%; RRA 1,7%; p = 0,0025). Em uma análise exploratória, **BRILINTA** demonstrou uma redução do risco relativo 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).

BRILINTA 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. **BRILINTA** 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 **BRILINTA** (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 **BRILINTA** que com clopidogrel, entretanto, não houve consequências clínicas adversas associadas a esta diferença (incluindo inserções de marcapasso) nesta população de pacientes.

O ticagrelor é ativo oralmente. Diferente do clopidogrel, ele não requer a atividade enzimática da CYP450 para inibir a agregação plaquetária. Polimorfismos no gene codificador para a enzima 2C19 da CYP450 podem impactar a eficácia de clopidogrel. Polimorfismo no gene codificador para o transportador (ABCB1) da glicoproteína-P pode impactar na eficácia de ambos, clopidogrel e ticagrelor.

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 **BRILINTA** em relação ao clopidogrel não é significativamente afetada em pacientes genótipo CYP2C19.
- **BRILINTA** reduz eventos CV maiores comparado ao clopidogrel independentemente do genótipo CYP2C19.
- As taxas de eventos para **BRILINTA** não variaram com o genótipo CYP2C19.
- No grupo tratado com clopidogrel, portadores do alelo da CYP2C19 de perda da função tiveram um aumento das taxas de eventos de desfecho primário em comparação aos não-portadores.
- Assim como no estudo PLATO, o sangramento maior total não diferiu entre **BRILINTA** e clopidogrel independentemente do genótipo CYP2C19, embora os pacientes com um ou mais alelos de ganho de função (GOF) tenham tido taxas mais altas de sangramento maior com clopidogrel.
- Assim como no estudo PLATO global, o sangramento não relacionado a procedimento cirúrgico de RM aorta-coronariana aumentou com **BRILINTA** em relação ao clopidogrel em paciente com alelo da CYP2C19 de perda de função.
- Sangramento não relacionado a procedimento cirúrgico de RM aorta-coronariana foi similar entre **BRILINTA** e 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.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

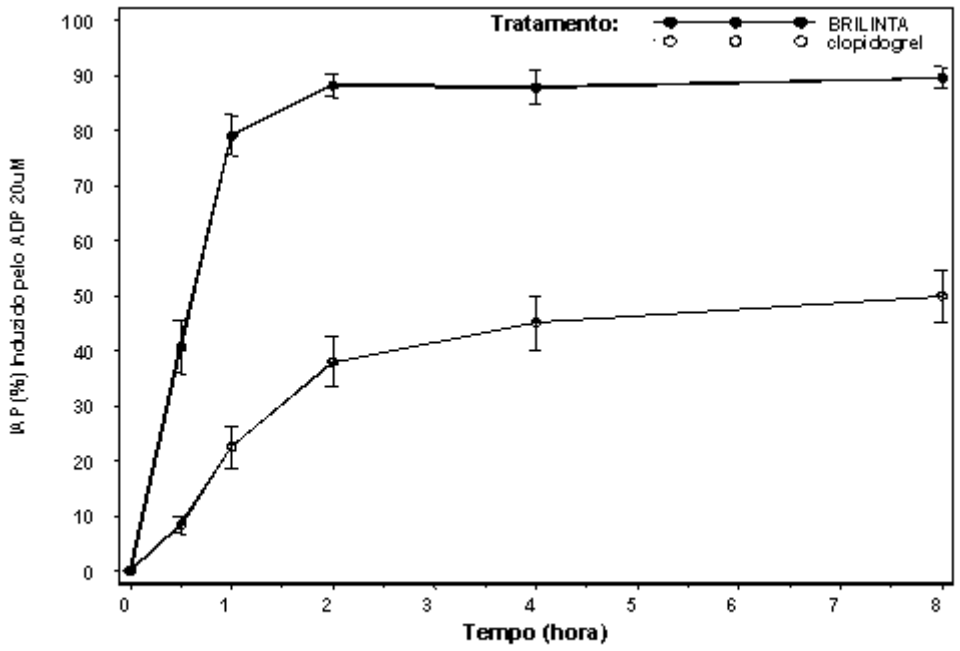
- Mecanismo de ação

BRILINTA contém ticagrelor um membro da classe química ciclopentiltriazolopirimidinas (CPTP), que é antagonista seletivo e de ligação reversível do receptor da adenosina difosfato (ADP), agindo sobre o receptor de ADP $P2Y_{12}$ que pode prevenir a ativação e agregação plaquetária mediada por ADP. O ticagrelor é ativo por via oral e interage reversivelmente com o receptor plaquetário de ADP $P2Y_{12}$. O ticagrelor não interage com o sítio de ligação ADP, mas sua interação com o receptor plaquetário de ADP $P2Y_{12}$ previne a transdução de sinal.

- Efeitos farmacodinâmicos

- Início da Ação

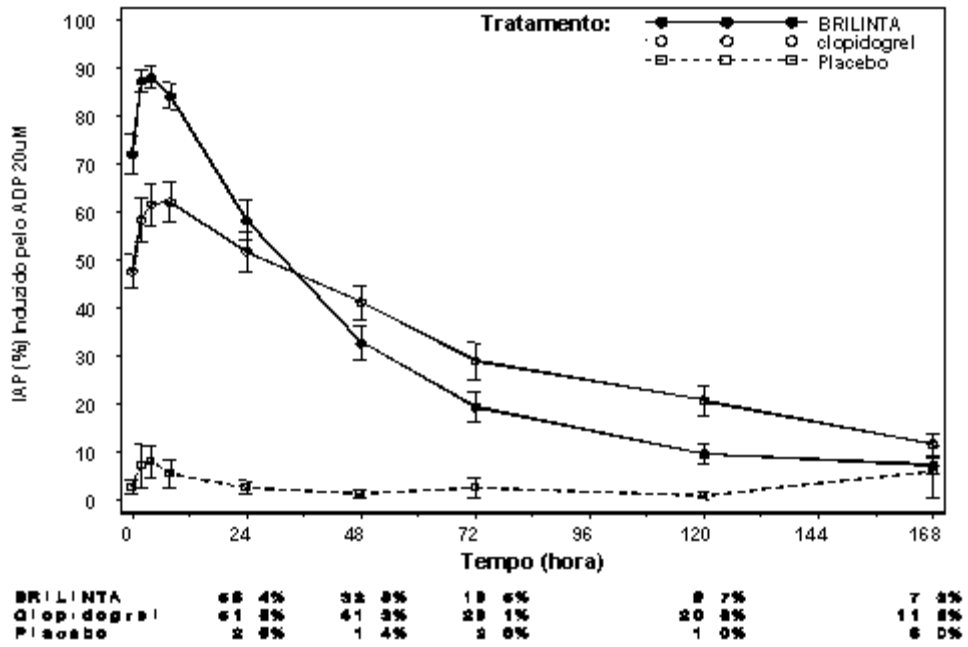
Extensão média final de Inibição (± EP*) da Agregação Plaquetária (IAP) após doses orais únicas de 180 mg de **BRILINTA** ou 600 mg de clopidogrel em pacientes com Doença Arterial Coronariana (DAC) estável.



*EP: erro padrão

Em pacientes com DAC estável em terapia com o ácido acetilsalicílico, **BRILINTA** demonstra um rápido início de efeito farmacológico, como demonstrado pela média de IAP para **BRILINTA** 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 **BRILINTA** entre 87% -89% foi mantido entre 2-8 horas.

Extensão média final de Inibição (± EP) da Agregação Plaquetária (IAP) após a última dose de manutenção de 90 mg duas vezes ao dia de **BRILINTA** ou 75 mg de clopidogrel uma vez ao dia ou placebo.



- Reversão de Efeito

Após o declínio das concentrações de **BRILINTA** e de seu metabólito ativo a um nível inferior ao requerido para saturação do receptor, a IAP diminui gradualmente com o declínio das concentrações plasmáticas. Uma vez que **BRILINTA** se liga reversivelmente, a recuperação da função plaquetária não depende da reposição de plaquetas. **BRILINTA** 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 (ver item "Advertências e precauções").

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

- Respondedores de BRILINTA

A IAP induzida por **BRILINTA** tem menor variabilidade nos picos de concentrações plasmáticas de **BRILINTA** e seu metabólito ativo observados com a dose de 90 mg duas vezes ao dia em comparação ao clopidogrel. Pacientes com doença arterial coronariana 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 **BRILINTA** comparado ao clopidogrel. Em não-respondedores ao clopidogrel, a resposta observada de IAP ao **BRILINTA** foi maior e mais consistente. O tratamento de **BRILINTA** 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 para **BRILINTA** resulta em um aumento absoluto da IAP de 26,4% e a troca de **BRILINTA** para clopidogrel resulta em uma diminuição absoluta da IAP de 24,5%. Os pacientes podem ser transferidos de clopidogrel para **BRILINTA** sem a interrupção do efeito antiplaquetário.

Propriedades Farmacocinéticas

- Geral

O ticagrelor demonstra farmacocinética linear, e a exposição ao **BRILINTA** e ao metabólito ativo (AR-C124910XX) são aproximadamente proporcionais à dose.

- Absorção

A absorção de **BRILINTA** é rápida, com uma tmax mediana de aproximadamente 1,5 horas. A formação do principal metabólito circulante AR-C124910XX (também ativo) de **BRILINTA** é rápida, com uma Tmax mediana de aproximadamente 2,5 horas. A Cmax e a AUC de **BRILINTA** 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 **BRILINTA** foi estimada em 36% (faixa de 25,4% a 64,0%). A ingestão de uma refeição rica em gordura não teve efeito sobre a Cmax de **BRILINTA** ou a AUC do metabólito ativo, mas resultou em um aumento de 21% na AUC de **BRILINTA** e uma diminuição de 22% na Cmax do metabólito ativo. Estas pequenas alterações são consideradas de mínima relevância clínica, portanto, **BRILINTA** pode ser administrado com ou sem alimentos.

- Distribuição

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

- Metabolismo

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

O principal metabólito de **BRILINTA** é o AR-C124910XX, que também é ativo como avaliado *in vitro* pela ligação ao receptor de ADP $P2Y_{12}$ das plaquetas. A exposição sistêmica ao metabólito ativo é aproximadamente 30-40% do obtido por **BRILINTA**.

- Excreção

A principal via de eliminação de **BRILINTA** é por metabolização hepática. Quando **BRILINTA** marcado radioativamente é administrado, a recuperação média da radioatividade é de aproximadamente 84% (57,8% nas fezes, 26,5% na urina). Recuperações de **BRILINTA** 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 t1/2 média foi aproximadamente 6,9 horas (faixa 4,5-12,8 horas) para **BRILINTA** e 8,6 horas (faixa 6,5-12,8 horas) para o metabólito ativo.

- Populações especiais

- Idosos: exposições maiores ao **BRILINTA** (aproximadamente 60% para Cmax e para AUC) e ao metabólito ativo (aproximadamente 50% para Cmax e para AUC) foram observadas em indivíduos idosos (≥ 65 anos) em comparação com indivíduos mais jovens. Estas diferenças não são consideradas clinicamente significativas (ver item "Posologia e modo de usar").

- Pediátrico: **BRILINTA** não foi avaliado em uma população pediátrica (ver item "Posologia e modo de usar").

- Sexo: exposições maiores ao **BRILINTA** (aproximadamente 52% e 37% para Cmax e AUC, respectivamente) e ao metabólito ativo (aproximadamente 50% para Cmax e para AUC) foram observadas em mulheres em relação aos homens. Estas diferenças não são consideradas clinicamente significativas.

- Insuficiência renal: a exposição ao **BRILINTA** 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 **BRILINTA** foi similar entre os dois grupos, entretanto, houve maior variabilidade observada na resposta individual em pacientes com insuficiência renal grave. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal. Não há informações disponíveis referente ao tratamento de pacientes em diálise renal (ver item "Posologia e modo de usar").

- Insuficiência hepática: a Cmax e a AUC para **BRILINTA** foram 12% e 23% maiores em pacientes com insuficiência hepática leve em comparação com indivíduos saudáveis, respectivamente, entretanto, o efeito de IAP de **BRILINTA** foi similar entre os dois grupos. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve. **BRILINTA** não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (ver item "Posologia e modo de usar").

- Raça: 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 **BRILINTA** comparados a pacientes caucasianos. Em estudos de farmacologia clínica, a exposição (Cmax e AUC) de **BRILINTA** em indivíduos japoneses foi aproximadamente 40% (20% após o ajuste para o peso corporal) maior comparada com a de caucasianos.

Dados de segurança pré-clínica

Dados pré-clínicos para o ticagrelor e o principal metabólito 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: 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). Não houve aumento nos tumores em ratos machos em doses orais até 120 mg/kg/dia (> 15 vezes a exposição terapêutica humana). 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). Não foi observada alteração na incidência de tumores em doses de 60 mg/kg/dia (diferença > 8 vezes para a dose terapêutica humana.). 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) e não teve efeito sobre a fertilidade de ratos machos em doses até 180 mg/kg/dia (15,7 vezes a exposição terapêutica humana).

O ticagrelor não teve efeito no desenvolvimento fetal em doses orais até 100 mg/kg por dia em ratos (5,1 vezes a exposição terapêutica humana) e até 42 mg/kg/dia em coelhos (equivalente à exposição terapêutica humana). O ticagrelor não teve efeitos no parto ou no desenvolvimento pós-natal em ratos com doses até 60 mg/kg/dia (4,6 vezes a exposição terapêutica humana).

4. CONTRAINDICAÇÕES

BRILINTA 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.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Risco de sangramento

Assim como com outros agentes antiplaquetários, o uso de **BRILINTA** 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, **BRILINTA** deve ser utilizado com cuidado nos seguintes grupos de pacientes:

As seguintes considerações devem ser seguidas:

- Pacientes com propensão a sangrar (por exemplo, devido a um trauma recente, cirurgia recente, sangramento gastrointestinal ativo ou recente, ou insuficiência hepática moderada). O uso de **BRILINTA** é contraindicado em pacientes com sangramento patológico ativo e em pacientes com antecedente de hemorragia intracraniana e insuficiência hepática grave (ver 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 **BRILINTA**).

Não existem dados com **BRILINTA** em relação ao benefício hemostático de transfusões de plaquetas; **BRILINTA** circulante pode inibir as plaquetas transfundidas. Uma vez que a coadministração de **BRILINTA** 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 fator VIIa recombinante pode aumentar a hemostasia. **BRILINTA** 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 **BRILINTA** deve ocorrer.

Devido à ligação reversível de **BRILINTA**, a restauração da agregação plaquetária ocorre mais rapidamente com **BRILINTA** comparado com o clopidogrel. No estudo OFFSET, a Inibição da Agregação Plaquetária (IAP) média para **BRILINTA** em 72 horas pós-dose foi comparável à IAP média para o clopidogrel em 120 horas pós-dose. A reversão do efeito mais rápida pode predizer uma redução do risco de complicações hemorrágicas, como por exemplo, em situações nas quais a terapia antiplaquetária deve ser temporariamente interrompida devido a cirurgia ou trauma.

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

Se um paciente for submetido a cirurgia eletiva e efeito antiplaquetário não é desejado, **BRILINTA** deve ser interrompido 5 dias antes da cirurgia. (ver item “Propriedades farmacodinâmicas”).

Pacientes com insuficiência hepática moderada

É aconselhada cautela em pacientes com insuficiência hepática moderada, pois não há estudos com **BRILINTA** nesses pacientes. **BRILINTA** é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave (ver item "Contraindicações").

Pacientes com risco de eventos bradicárdicos

Devido a observações de pausas ventriculares assintomáticas freqüentes em um estudo clínico anterior, 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 do principal estudo avaliando segurança e eficácia de **BRILINTA**. Portanto, devido à experiência clínica limitada nestes pacientes, recomenda-se precaução (ver item "Propriedades farmacodinâmicas").

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 **BRILINTA** (aproximadamente 13,8%) (ver item "Reações adversas"). O mecanismo 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 **BRILINTA** deve ser descontinuado.

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 (ver item "Propriedades farmacodinâmicas").

A coadministração de **BRILINTA** 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 **BRILINTA** (ver item "Interações medicamentosas").

Descontinuações

Os pacientes que requerem a descontinuação de **BRILINTA** estão em risco aumentado para eventos cardíacos. A descontinuação prematura do tratamento deve ser evitada. Se **BRILINTA** 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 (ver item "Posologia e Modo de usar").

Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de **BRILINTA** sobre a capacidade de dirigir veículos e utilizar máquinas. **BRILINTA** não tem influência ou é insignificante, sobre a capacidade de dirigir veículos e utilizar máquinas. Durante o tratamento da Síndrome Coronariana Aguda, 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.

BRILINTA contém manitol, que pode ter um leve efeito laxativo.

Uso durante a gravidez e lactação

Categoria B

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Não foi conduzido estudo clínico em mulheres grávidas ou lactantes.

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

Estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos com relação a gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. O ticagrelor não teve efeito na fertilidade masculina ou feminina (ver item "Dados de segurança pré-clínica").

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 **BRILINTA** durante a amamentação não é recomendada.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de outros medicamentos em BRILINTA

- Medicamentos metabolizados pela CYP3A4

- cetoconazol (potentes inibidores da CYP3A4): a coadministração de cetoconazol com ticagrelor aumentou a Cmax e AUC de ticagrelor igual a 2,4 vezes e 7,3 vezes, respectivamente. A Cmax 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 **BRILINTA** (ver item "Advertências e precauções").

- diltiazem (inibidores moderados da CYP3A4): a coadministração de ticagrelor e diltiazem aumentou a Cmax de ticagrelor em 69% e a AUC em 174% e diminuiu a Cmax 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 **BRILINTA**.

- rifampicina e outros indutores da CYP3A4: a coadministração de rifampicina com ticagrelor diminuiu a Cmax e AUC de ticagrelor em 73% e 86%, respectivamente. A Cmax do metabólito ativo foi inalterada e a AUC diminuiu em 46%, respectivamente. Outros indutores da CYP3A4 (por exemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina e fenobarbital) devem diminuir a exposição ao ticagrelor e poderiam resultar em eficácia reduzida de **BRILINTA**.

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

Outros

Estudos de interação de farmacologia clínica demonstraram que a coadministração de ticagrelor com heparina, enoxaparina e ácido acetilsalicílico 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.

Efeitos de BRILINTA em outros medicamentos

- Medicamentos metabolizados pela CYP3A4

- sinvastatina: a coadministração de ticagrelor com sinvastatina aumentou a Cmax da sinvastatina em 81% e a AUC em 56% e aumentou a Cmax 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. **BRILINTA** pode ter efeito similar sobre a lovastatina, mas não é esperado ter um efeito clinicamente significativo sobre outras estatinas.

- atorvastatina: a coadministração de atorvastatina e ticagrelor aumentou a Cmax da atorvastatina ácida em 23% e a AUC em 36%. Aumentos similares na AUC e Cmax 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 **BRILINTA**.

- 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 **BRILINTA**.

- outras terapias concomitantes: em estudos clínicos, **BRILINTA** foi geralmente administrado com ácido acetilsalicílico, 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

BRILINTA deve ser mantido em temperatura ambiente (15ºC a 30ºC).

Esse medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Os comprimidos de **BRILINTA** são apresentados da seguinte maneira: comprimidos revestidos, redondos, biconvexos e de cor amarela, com a impressão $^{90}_{T}$ de 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

BRILINTA deve ser administrado por via oral e pode ser ingerido com ou sem alimentos.

Os comprimidos de BRILINTA não devem ser partidos ou mastigados.

Posologia

O tratamento de **BRILINTA** deve ser iniciado com uma dose única de 180 mg (dois comprimidos de 90 mg) e então continuada com a dose de 90 mg duas vezes ao dia.

Os pacientes que estiverem utilizando **BRILINTA** devem também tomar ácido acetilsalicílico diariamente a menos que especificamente contraindicado. Após uma dose inicial de ácido acetilsalicílico, **BRILINTA** deve ser utilizado com uma dose de manutenção de 75-150 mg de ácido acetilsalicílico (ver item "Propriedades farmacodinâmicas").

Lapsos durante a terapia devem ser evitados. Se o paciente esquecer-se de tomar uma dose de **BRILINTA** deve tomar um comprimido de 90 mg (sua próxima dose) no horário programado.

Os médicos que desejam alterar a terapia dos pacientes de clopidogrel para **BRILINTA** devem administrar a primeira dose de 90 mg de **BRILINTA** 24 horas após a última dose do clopidogrel (ver item "Propriedades farmacodinâmicas").

O tratamento é recomendado por pelo menos 12 meses, exceto se a interrupção do **BRILINTA** for clinicamente indicada (ver item "Propriedades farmacodinâmicas"). Em pacientes com Síndrome Coronariana Aguda (SCA), a interrupção prematura com qualquer terapia antiplaquetária, incluindo **BRILINTA**, poderia resultar em um aumento do risco de morte cardiovascular ou infarto do miocárdio devido à doença subjacente do paciente (ver item "Advertências e precauções").

Populações Especiais

- Pacientes pediátricos: a segurança e a eficácia em crianças abaixo de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

- Idosos: não é necessário ajuste de dose.

- Pacientes com insuficiência renal: não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal (ver item "Propriedades farmacocinéticas"). Não há informações disponíveis referente ao tratamento de pacientes em diálise renal.

- Pacientes com insuficiência hepática: não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática leve. **BRILINTA** não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave. (ver item "Propriedades farmacocinéticas").

9. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

A segurança de **BRILINTA** em pacientes com síndrome coronariana aguda (AI, IAMSST e IAMCST) foi avaliada em um único grande estudo fase 3 (estudo PLATO [PLATelet Inhibition and Patient Outcomes]), que comparou os pacientes tratados com **BRILINTA** (dose de ataque de 180 mg de **BRILINTA** e uma dose de manutenção de 90 mg duas vezes ao dia) com pacientes tratados com clopidogrel (dose de ataque de 300-600 mg seguida de dose de manutenção de 75 mg uma vez ao dia) ambos administrados em associação com ácido acetilsalicílico e outras terapias padrão.

A duração mediana do tratamento para **BRILINTA** foi de 277 dias (6.762 pacientes foram tratados por mais de 6 meses e 3.138 foram tratados por mais de 12 meses).

Os eventos adversos mais comumente relatados em pacientes tratados com ticagrelor foram dispneia, cefaléia e epistaxe, e estes eventos ocorreram em taxas maiores que no grupo tratado com clopidogrel. Durante o período de tratamento, o grupo **BRILINTA** teve maior incidência de descontinuação devido a eventos adversos do que o clopidogrel (7,4% versus 5,4%).

Sangramento

As seguintes definições de sangramento foram utilizadas no estudo PLATO:

- Maior fatal/Ameaça a vida: sangramento fatal ou intracraniano ou intrapericárdico com tamponamento cardíaco ou choque hipovolêmico ou hipotensão grave devido a sangramento e requerendo vasopressores ou cirurgia, ou sangramento clinicamente evidente ou aparente associado a uma diminuição na hemoglobina de mais de 50 g/L ou transfusão de 4 ou mais unidades (sangue total ou concentrado de hemácias) por sangramento.

- Outros Maiores: significativamente debilitante (por exemplo, intraocular com perda permanente da visão), ou sangramento clinicamente evidente ou aparente associado com uma redução de hemoglobina de 30 a 50 g/L, ou transfusão de 2-3 unidades (sangue total ou concentrado de hemácias) por sangramento.

- Menor: requer intervenção clínica para parar ou tratar o sangramento (por exemplo, epistaxe requerendo visita a estabelecimento médico para tamponamento).

Sangramento mínimo incluiu todos os outros sangramentos; estes foram coletados, mas não adjudicados.

Os sangramentos relatados no estudo PLATO também foram mapeados para a escala TIMI (Trombólise em Infarto do Miocárdio), para facilitar a comparação com outros estudos similares. O TIMI Maior é definido como sangramento clinicamente evidente associado a uma queda na hemoglobina > 5 g/dL ou hemorragia intracraniana, e o critério TIMI Menor é definido como sangramento evidente associado a uma queda na hemoglobina de 3 g/dL, mas ≤ 5 g/dL.

Resultados gerais de eventos hemorrágicos no estudo PLATO são mostrados na Figura 1 e Tabela 1, descritos a seguir.

Figura 1. Estimativa Kaplan Meier de tempo para o primeiro evento de sangramento 'Maior Total' segundo a definição do PLATO

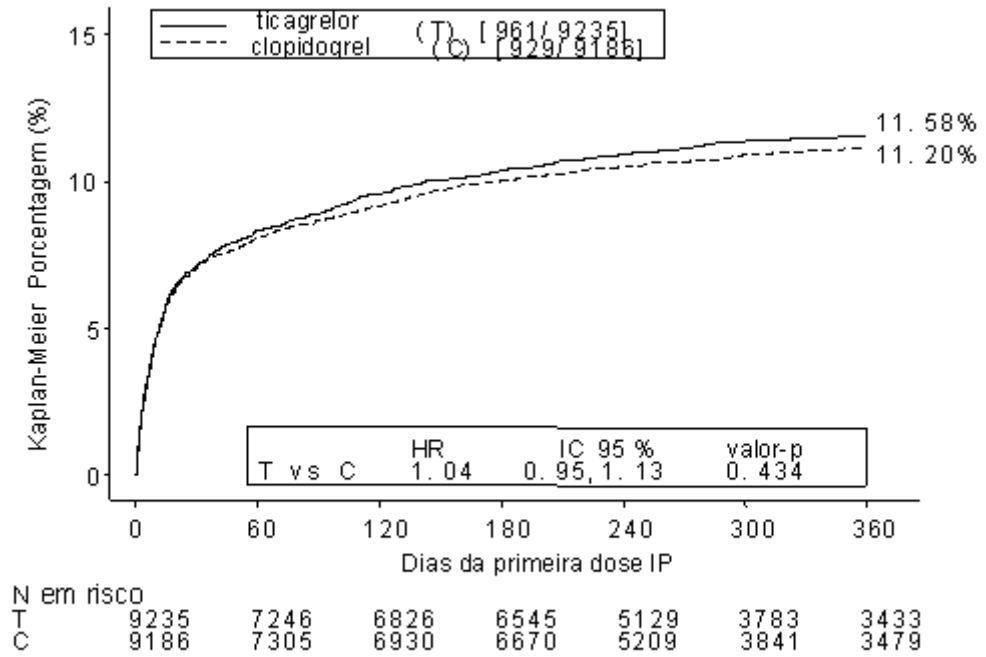


Tabela 1. Análise de eventos de sangramento totais

	BRILINTA (%) N=9235	**clopidogrel (%) N=9186**	**Valor-p**
Desfecho primário de segurança Maior total	11,6	11,2	0,4336
Desfechos secundários Fatal / Ameaça a vida	5,8	5,8	0,6988

Combinado sangramento Maior total + Menor	16,1	14,6	0,0084
Não-RM Maior	4,5	3,8	0,0264
Não-Procedimento Maior	3,1	2,3	0,0058
Não-Procedimento Maior + Menor	5,9	4,3	<0,0001
Categoria de sangramento definição TIMI TIMI- Maior	7,9	7,7	0,5669
TIMI- Maior + Menor	11,4	10,9	0,3272

No estudo PLATO, tempo para o primeiro sangramento definido em PLATO como "Maior Total", **BRILINTA** não diferiu significativamente do clopidogrel. Houve pouco sangramento fatal no estudo, 20 (0,2%) para **BRILINTA** e 23 (0,3%) para o clopidogrel. Quando o sangramento menor foi incluído, eventos de sangramento Maior e Menor definidos pelo PLATO combinados foram significativamente maiores para **BRILINTA** do para o clopidogrel. As taxas globais de eventos de sangramento definido pelo TIMI não diferiram significativamente entre **BRILINTA** e clopidogrel.

- Sangramento relacionado a cirurgia de RM: no estudo PLATO, 1584 pacientes (12%) foram submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica (RM). Sangramento 'Maior fatal/Ameaça a vida' foi aproximadamente 42% em ambos os grupos de tratamento. Não houve diferença entre os grupos de tratamento no que diz respeito ao risco de sangramento 'Maior fatal/Ameaça a vida' relacionada a cirurgia em relação ao tempo da última dose antes do procedimento. Sangramento fatal relacionado à RM ocorreu raramente, 6 pacientes em cada grupo de tratamento (0,8% e 0,7% de pacientes submetidos à revascularização para **BRILINTA** e clopidogrel, respectivamente).

- Sangramento não- relacionado à RM: quando o sangramento por cirurgia de RM é removido da análise (ver Tabela 2 descrita a seguir), as taxas de sangramento absolutas para todas as categorias são menores. Os grupos 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 **BRILINTA**.

Tabela 2. Eventos de sangramento Maior definido no PLATO não relacionados a cirurgia de RM e eventos de sangramento definidos pelo TIMI

	BRILINTA (%) N=9235	**clopidogrel (%) N=9186**	**Valor-p**
Categoria de sangramento definição PLATO Sangramento Maior Total	4,5	3,8	0,0264
Maior fatal/Ameaça a vida	2,1	1,9	0,2516
Categoria de sangramento definição TIMI TIMI Maior	2,8	2,2	0,0246
TIMI Maior + Menor	4,5	3,6	0,0093

- Sangramento não relacionado a qualquer procedimento: como mostrado na Tabela 1 sangramento não relacionado a procedimento, 'Maior' e 'Maior + Menor' segundo definição do PLATO foi mais freqüente com **BRILINTA**. A descontinuação do tratamento devido a sangramento não relacionado a procedimento foi mais comum para **BRILINTA** (2,9%) do que para o clopidogrel (1,2%; p <0,001). Sítios clinicamente importantes para sangramento 'Maior + Menor' por ordem de freqüência foram (**BRILINTA** versus clopidogrel): intracraniana (27 versus 14 eventos), pericárdico (11 versus 11), retroperitoneal (3 versus 3), intraocular (2 versus 4) e intra-articular (2 versus 1). Outros sítios comuns foram por ordem de freqüência: gastrointestinal (170 versus 135 eventos), epistaxe (116 versus 61), urinária (45 versus 37), subcutânea/cutânea (43 versus 38) e hemoptise (13 versus 7).

Não houve diferença com **BRILINTA** em comparação ao clopidogrel para sangramento fatal não-relacionado ao procedimento. Sangramento gastrointestinal 'Maior fatal/Ameaça a vida' foi o mesmo com **BRILINTA** e clopidogrel, com eventos numericamente mais fatais para o clopidogrel (5) do que para **BRILINTA** (nenhum). Houve numericamente mais sangramentos "Maior Fatal /Ameaça a vida" intracraniana não relacionados a procedimento com **BRILINTA** (n=27 eventos em 26 pacientes, 0,3%) do que com o clopidogrel (n=14 eventos, 0,2%), dos quais 11 eventos de sangramento com **BRILINTA** e 1 com o clopidogrel foram fatais.

Características basais, incluindo idade, sexo, peso, raça, região geográfica, antecedentes clínicos, condições simultâneas e terapia concomitante, foram avaliadas para explorar qualquer aumento no risco de sangramento com **BRILINTA**. Nenhum grupo de risco particular foi identificado para qualquer subconjunto de sangramento.

Dispneia

Dispneia ocorre durante o tratamento com ticagrelor. Eventos adversos (EAs) de dispneia (dispneia, dispneia em repouso, dispneia de esforço, dispneia paroxística noturna e dispnéia noturna), quando combinados, foram relatados em 13,8% dos pacientes tomando ticagrelor e em 7,8% dos pacientes tomando clopidogrel no estudo PLATO. O estudo não excluiu pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) subjacente, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou asma. A maior parte dos EAs de dispneia foi de intensidade leve a moderada. Eventos adversos sérios de dispneia foram relatados em 0,7% dos pacientes tomando **BRILINTA** e em 0,4%, dos pacientes tomando clopidogrel. Devido a dispneia, mais pacientes tomando **BRILINTA** 0,9% foram descontinuados do estudo do que os pacientes tomando clopidogrel 0,1%. Dispneia foi geralmente relatada na fase inicial do tratamento. Entre os pacientes que referiram dispneia, 87% relataram ter apresentado um único episódio de dispneia. Aproximadamente 30% de todas as dispneias foram resolvidas dentro de 7 dias. 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 freqüência de dispneia com **BRILINTA** é devido ao aparecimento ou agravamento de doença cardíaca ou pulmonar (ver item "Advertências e precauções").

Em pacientes que se submeteram a testes de função pulmonar no programa clínico, não houve indicação de efeitos adversos de **BRILINTA** na função pulmonar.

Anormalidades Laboratoriais

No estudo PLATO, houve aumento da concentração de ácido úrico sérico maior que o limite superior da normalidade em 22% dos pacientes recebendo **BRILINTA** comparado a 13% dos pacientes recebendo clopidogrel. A concentração média de ácido úrico sérico aumentou aproximadamente 15% com **BRILINTA** comparado com aproximadamente 7% com clopidogrel e reduziu após o tratamento ser interrompido. Não houve diferença na freqüência de eventos adversos clínicos.

No estudo PLATO, a concentração sérica de creatinina aumentou para 50% em 8% dos pacientes que receberam **BRILINTA** comparado a 7% dos pacientes que receberam clopidogrel. Os aumentos tipicamente não progrediram com o curso do tratamento e, frequentemente, diminuíram com a continuação da terapia. Sinais de reversibilidade na descontinuação foram observados mesmo naqueles com maiores aumentos durante o tratamento. Grupos de tratamento no estudo PLATO não diferiram para eventos adversos sérios relacionados.

As reações adversas são classificadas de acordo com a frequência e a Classe de Sistema de Órgãos. As categorias de frequência são definidas de acordo com os seguintes parâmetros: muito comum (≥ 1/10), comum (≥ 1/100, < 1/10), incomum (≥ 1/1.000, < 1/100), rara (≥ 1/10.000, < 1/1.000).

As seguintes reações adversas foram identificadas nos estudos com **BRILINTA**.

Tabela 3. Reações Adversas a Medicamentos por frequência de Evento Adverso e Classe de Sistema de Órgãos

Classificação por Sistema de órgãos	**Muito comum (≥ 10%)**	**Comum (≥ 1% e < 10%)**	**Incomum (≥ 0,1% e < 1%)**	**Rara (≥ 0,01% e < 0,1%)**
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Hiperuricemia [(a)]	---	---	---
Distúrbios psiquiátricos	---	---	Confusão	---
Distúrbios do Sistema Nervoso	---	Cefaleia, tontura	Hemorragia intracraniana [(b)], parestesia	---
Distúrbios da visão	---	---	Hemorragia ocular (intraocular, na conjuntiva, na retina)	---
Distúrbios do labirinto e audição	---	Vertigem	---	---
Distúrbios respiratórios, torácico e do mediastino	Dispneia [(b)]	Epistaxe	Hemoptise	---

Distúrbios gastrointestinais	---	Dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia, hemorragia gastrointestinal [(b)], náusea, vômito	Gastrite, hemorragia retroperitoneal [(b)]	---
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	---	Sangramento dérmico ou subcutâneo [(b)], rash, prurido	---	---
Tecido conjuntivo do esqueleto muscular e osso	---	---	---	Hemartrose
Distúrbios renais e urinários	---	Sangramento do trato urinário [(b)]	---	---
Investigações	---	Creatinina sanguinea aumentada [(a)]	---	---
Lesão, intoxicação e complicações de procedimento	---	Hemorragia pós-procedimento	---	---

(a) Frequencias derivadas das observações laboratoriais (ácido úrico > LSN de 7 e 6,5 mg/dL para homens e mulheres, respectivamente, e aumentos de creatinina > 50% do valor basal) e não da frequência de relatos brutos de eventos adversos.

(b) Representa múltiplos termos de eventos adversos relatados.

Experiência pós-comercialização:

As seguintes reações adversas foram identificadas no uso pós-comercialização de **BRILINTA**. 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 imune: reações de hipersensibilidade, incluindo angioedema.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Atualmente não há antídoto para reverter os efeitos do **BRILINTA** e não é esperado que **BRILINTA** seja dialisável (ver item "Advertências e precauções"). O tratamento da superdose deve seguir a prática médica local padrão. O efeito esperado da dose excessiva de **BRILINTA** 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 sobre como proceder.

III) DIZERES LEGAIS

MS - 1.1618.0238

Farm. Resp.: Dra. Daniela M. Castanho - CRF-SP nº 19.097

Fabricado por: AstraZeneca AB (Gärtunavägen) – Södertälje – Suécia

Importado e embalado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo de empresas AstraZeneca.

BRL004

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 26/04/2013.

Logo do SAC: 0800-014 55 78