

09/04/2013

**SIM EXPRESS**  
**Información dirigida a los profesionales de la salud**

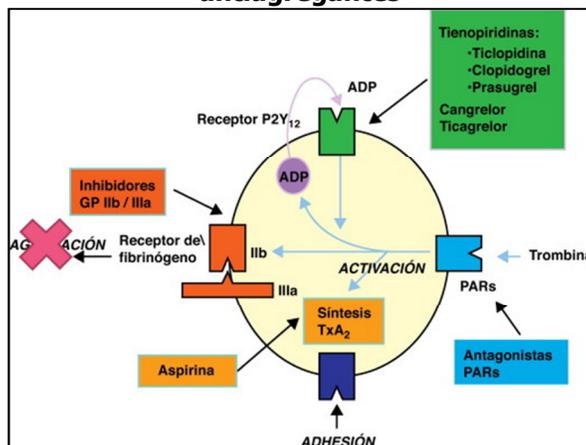
**Ticagrelor**

Agente antitrombótico. Inhibidor de la agregación plaquetaria. Pertenece a la clase química de la ciclopentiltriazolopirimidina. Código ATC: B01AC24

**Mecanismo de acción**

El *ticagrelor* es un antagonista selectivo de los receptores de Adenosín Difosfato (ADP) de las plaquetas. Se une al receptor P2Y<sub>12</sub> del ADP, igual que su metabolito equipotente (AR-C124910XX), impide la transducción de la señal y, de esa manera, previene la activación y agregación plaquetaria mediada por ADP. A diferencia de las tienopiridinas (ticlopidina, clopidogrel, prasugrel), el *ticagrelor* no se une al mismo lugar de unión del ADP, y actúa de forma reversible, lo que determina un efecto más rápido y de menor duración.

**Sitios de acción de *ticagrelor* y otros antiagregantes**



Fuente: División JA, et al. Prevención primaria con aspirina. Semergen. 2012. Disponible en: [http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/eop/S1138-3593\(12\)00026-3.pdf](http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/eop/S1138-3593(12)00026-3.pdf)

**Dosificación**

**Adultos**

**1- Profilaxis de trombosis en pacientes con Síndrome Agudo Coronario<sup>1</sup> (SAC)**

La dosis de carga recomendada es de 180 mg vía oral (VO) una vez, conjuntamente con aspirina (usualmente 325 mg), seguida de dosis de mantenimiento de 90 mg/2 veces al día con aspirina 75-100 mg/1 vez al día.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Incluye: angina inestable, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST o infarto de miocardio con elevación del segmento ST.

<sup>2</sup> No se recomienda el uso de dosis de mantenimiento de aspirina mayores a 100 mg/día, debido a que reduce la eficacia de *ticagrelor*.

## *2- Profilaxis de trombosis en Intervenciones Coronarias Percutáneas (ICP)*

Para pacientes con SAC sometidos a ICP, la dosis de carga recomendada es de 180 mg VO una vez, conjuntamente con aspirina (usualmente 325 mg), seguida de dosis de mantenimiento de 90 mg/2 veces al día con aspirina 75-100 mg/1 vez al día.<sup>2</sup>

### 2.1- Duración de la terapia:

2.1. a- En pacientes que reciben stents de metal solo o liberadores de medicamentos, se recomienda una duración del tratamiento de al menos 12 meses. Se debería considerar discontinuar la terapia antes, si el riesgo de morbilidad debido al sangrado es mayor que los beneficios potenciales.

2.1. b- Puede considerarse la realización de una cirugía de revascularización coronaria urgente dentro de los 5 días de administración de *ticagrelor*, si los beneficios de este procedimiento son mayores que el riesgo de sangrado. En lo posible, *ticagrelor* debería discontinuarse al menos 24 hs. antes de la cirugía de urgencia con circulación extracorpórea (CEC), y debería considerarse la cirugía de revascularización coronaria urgente sin CEC dentro de las 24 hs. de la administración de *ticagrelor* si el beneficio de la revascularización de urgencia sobrepasa el riesgo de sangrado.

Los pacientes que recibieron una dosis de carga de clopidogrel pueden iniciar la terapia con *ticagrelor*.

*Ticagrelor* debería suspenderse al menos 5 días antes de una cirugía, en la medida de lo posible.

## **Niños**

La seguridad y efectividad de *ticagrelor* no se ha establecido, en este grupo etéreo.

## **Poblaciones especiales**

### - *Pacientes de edad avanzada*

No es necesario el ajuste de dosis en este grupo etéreo.

### - *Pacientes con insuficiencia hepática*

*Ticagrelor* está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa. Debe considerarse cuidadosamente su uso en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

### - *Pacientes con insuficiencia renal*

No son necesarios los ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se han realizado estudios en pacientes en hemodiálisis.

## **Farmacocinética**

*Absorción:* la biodisponibilidad oral es del 36 %.

*Ticagrelor* puede administrarse con o sin los alimentos. En estudios, cuando se administró luego de los alimentos ricos en grasa, no hubo efectos en la C max de *ticagrelor*, pero se aumentó un 21% el AUC. La C max del principal metabolito activo fue disminuida en un 22%, pero no se observaron efectos en el AUC.

*Distribución:* la unión a proteínas es del 99% o más.

*Metabolismo:* principalmente hepático. Tanto el fármaco como su metabolito equipotente son metabolizados principalmente por el Cit. P3A4.

El tiempo máximo promedio para la formación del metabolito equipotente es de 2,5 hs.

*Excreción:* - renal: 26% metabolizado y 1% como droga sin cambios. – heces: 58% metabolizado y el 1% como droga sin cambio.

*Tiempo de vida media:* 7 hs. El tiempo de vida media del metabolito activo es de 9 hs.

## Efectos adversos

*Efectos cardiovasculares:* fibrilación auricular (4,2%), dolor de pecho (3,1%), hipertensión (3,8%), hipotensión (3,2%). Pérdida de la conciencia y síncope (1,7%).

Se observó aumento de la incidencia de bradiarritmias detectadas por holter, incluyendo pausas ventriculares.

*Efectos endócrinos/metabólicos:* ginecomastia (0,23%).

*Efectos gastrointestinales:* diarrea (3,7%), náusea (4,3%).

*Efectos hematológicos:* aumento del riesgo de sangrado mayor (4,5%), fatales o con riesgo de vida (2,1%). Eventos hemorrágicos (mayores y menores) 8,7%.

*Efectos inmunológicos:* se han reportado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema.

*Efectos musculoesqueléticos:* dolor de espalda (3,6%), dolor de pecho no cardíaco (3,7%).

*Efectos neurológicos:* mareos (4,5%), dolor de cabeza (6,5%).

*Efectos renales:* aumento de la creatinina sérica (7,4%). Los niveles de ácido úrico en pacientes con síndrome agudo coronario, se elevaron aproximadamente 0,6 mg/dL de los valores basales.

*Efectos respiratorios:* tos (4,9%). Disnea del ejercicio, nocturna, paroxismal nocturna y de reposo (13,8%).

*Otros:* fatiga (3,2%).

## Embarazo

Se desconoce si *ticagrelor* atraviesa la placenta.

Ha sido clasificado, según la FDA, como **Categoría C** en el embarazo **en todos los trimestres** (estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto pero no existen estudios adecuados en la mujer embarazada). Solamente debería ser administrado si el potencial beneficio para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

## Lactancia

Las evidencias disponibles y/o los consensos de expertos son inconclusos o inadecuados para determinar el riesgo en infantes cuando *ticagrelor* se administra a la madre durante la lactancia.

Se desconoce si *ticagrelor* o sus metabolitos activos son excretados en la leche materna humana.

Se sabe que se excreta en la leche de ratas lactantes.

El Laboratorio productor recomienda discontinuar la lactancia o discontinuar la administración del fármaco, considerando la importancia del tratamiento para la madre.

## Precauciones

- Existe un mayor riesgo de hemorragias, en lo posible debe manejarse sin discontinuar el fármaco.

- Los pacientes con antecedentes de hemorragias y las personas añosas tienen mayor riesgo de sangrado.

- En pacientes con insuficiencia hepática moderada, ya que es posible que aumente la exposición al fármaco.

- Los procedimientos percutáneos invasivos aumentan el riesgo de hemorragias.

- En casos de cirugía programada, se recomienda discontinuar el fármaco 5 días previos al procedimiento, siempre que sea posible.

- Si el fármaco debe discontinuarse temporariamente, es conveniente restaurar su administración tan pronto como sea posible debido al mayor riesgo de infarto de miocardio, trombosis del stent y muerte.

- Debería evitarse la administración de dosis de mantenimiento de aspirina mayores a 100 mg, concomitantemente con *ticagrelor*.

- Debería evitarse el uso concomitante de *ticagrelor* con:

- inductores potentes del Cit. P3A (ej.: rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina y fenobarbital).
- inhibidores potentes de Cit. P3A (ej.: atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol).
- dosis mayores a 40 mg de simvastatina y lovastatina.

### **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad (por ej.: angioedema) al *ticagrelor* o a cualquier otro componente del medicamento.
- Insuficiencia hepática severa; aumenta la exposición esperada al fármaco y además, incrementa los riesgos de hemorragia debido a la reducción de la síntesis de proteínas de la coagulación.
- Antecedentes de hemorragia intracraneal; aumenta el riesgo de recurrencia.
- Sangrado patológico activo (por ej.: úlcera péptica, hemorragia intracraneal).

### **Indicaciones Terapéuticas**

*Uso aprobados por la ANMAT:*

- coadministrado con ácido acetilsalicílico, para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos con Síndrome Coronario Agudo (angina inestable, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST o infarto de miocardio con elevación del segmento ST), incluyendo pacientes tratados médicamente, y aquellos que se manejan con intervención coronaria percutánea o cirugía de bypass de las arterias coronarias.

*Usos aprobados por la FDA:*

- profilaxis de la trombosis en pacientes con Síndrome Agudo Coronario.
- profilaxis de la trombosis en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea.

### **Eficacia comparativa**

#### **Clopidogrel**

*Profilaxis de trombosis en paciente con Síndrome Agudo Coronario*

- Un meta-análisis de estudios comparativos tanto de clopidogrel con placebo (4 estudios, n = 64.027) como clopidogrel con prasugrel o *ticagrelor* (5 estudios, n = 43.446) en pacientes con Síndrome Agudo Coronario (SAC) o sometidos a Intervención Coronaria Percutánea (ICP) encontraron que prasugrel y *ticagrelor* proporcionaron un beneficio adicional sobre clopidogrel en la prevención de la muerte cardiovascular e infarto de miocardio (IM), pero no en la prevención de accidente cerebrovascular (ACV). En cuanto a la seguridad, los porcentajes de hemorragia intracraneal, 0,28% para prasugrel y *ticagrelor* y 0,24% para clopidogrel, no fueron diferentes entre tratamientos (OR: 1,16; IC: 95%, 0,75 a 1,81; p = 0,49).

- El tratamiento con *ticagrelor* resultó en una significativa menor ocurrencia de muertes por causas vasculares, infarto de miocardio o ACV (variable compuesta), comparado con clopidogrel, en pacientes hospitalizados por SAC con o sin elevación del segmento ST y que presentaron síntomas durante las 24 hs previas; acorde al ensayo randomizado, doble ciego, Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) (n=18.624). Cuando los factores de muerte fueron evaluados separadamente, la incidencia de muerte por causas vasculares e infarto de miocardio fueron significativamente más bajos en el grupo *ticagrelor* comparado con el grupo de clopidogrel. No obstante la incidencia de ACV no fue significativamente diferente entre los 2 grupos.

No hubo diferencia significativa entre los grupos tratados con *ticagrelor* y clopidogrel en el porcentaje de hemorragias mayor pero el grupo *ticagrelor* fue asociado con un mayor porcentaje de hemorragias mayores no relacionadas a cirugías de bypass en arteria coronaria y mayor incidencia de hemorragia craneal, incluyendo casos fatales. La disnea ocurrió más frecuentemente en pacientes tratados con *ticagrelor* comparado con los tratados con clopidogrel, y la

discontinuación del estudio debido a eventos adversos fue de 7,4% vs 6% ( $p < 0,001$ ). A los 12 meses, aumentaron los niveles basales de creatinina 11% +/- 22% en los pacientes tratados con *ticagrelor* y 9% +/- 22% de los tratados con clopidogrel ( $p < 0,001$ ); y también aumentaron los niveles basales de ácido úrico 15% +/- 52% vs 7% +/- 31% ( $p < 0,001$ ). Pausas ventriculares de 3 segundos o mayores ocurrió en el 5,8% vs 3% ( $p = 0,01$ ), durante la primera semana de monitoreo con holter, y a los 30 días en 2,1% vs 1,7% ( $p = 0,52$ ), en los grupos *ticagrelor* y clopidogrel, respectivamente.

- Un subestudio de pacientes del ensayo PLATO ( $n = 5.216$ ) demostró que los pacientes con SAC bajo una estrategia de tratamiento no invasivo tuvieron tasas más bajas de muertes por causas vasculares, infarto de miocardio o ACV (variable compuesta), cuando recibieron *ticagrelor* comparado con clopidogrel.

La muerte por causa cardiovascular y todas las causas de muerte ocurrieron menos frecuentemente en el grupo *ticagrelor* que en el grupo clopidogrel, pero no hubo diferencias estadísticas entre los grupos en la ocurrencia de infarto de miocardio, muerte no cardiovascular o ACV. No hubo diferencias estadísticas en hemorragias mayores, se presentaron mayor número de casos de hemorragia intracraneal en el grupo de *ticagrelor*, pero no fue estadísticamente significativo.

#### *Profilaxis de la trombosis en la Intervención Coronaria Percutánea*

- En el ensayo PLATO, los pacientes randomizados a *ticagrelor*, previo a la intervención quirúrgica por SAC, sufrieron significativamente menos muertes por causas cardiovasculares, infarto de miocardio o ACV, comparado con los pacientes randomizados con clopidogrel. La incidencia de muerte cardiovascular y de infarto de miocardio fueron significativamente más bajas en el grupo de *ticagrelor* comparado con el grupo de clopidogrel, no obstante la incidencia de ACV no fue significativamente diferente entre ambos grupos. El total de hemorragias mayores (según definición de Trombolisis en Infarto de Miocardio) ocurrió en 11,5% de los pacientes de *ticagrelor* y en el 11,6% de los pacientes con clopidogrel (IC: 95%, 0,89 a 1,10;  $p = 0,8803$ ), y hemorragia severa (según definición de Uso Global de Estrategia para abrir arteria coronaria ocluida) ocurrió en el 2,9% de los pacientes con *ticagrelor* comparado con 3,2% de los pacientes con clopidogrel (IC: 95%; 0,74 a 1,12;  $p = 0,3785$ ). La disnea ocurrió más frecuentemente en el grupo de *ticagrelor* comparado con los pacientes del grupo de clopidogrel (13,9% vs 8%;  $p < 0,0001$ ) y fue causada por la discontinuación del tratamiento en el 0,8% del grupo de *ticagrelor*.

**Nombre Comercial:** Brilinta® **Laboratorio:** Astra Zeneca

#### **Bibliografía**

- ANMAT. Listado Oficial de Medicamentos Actualmente Comercializados (LOMAC). Brilinta®. Prospecto. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/prospectos/ASTRAZENECA/DISPO\\_8695-11\\_C56538.PDF](http://www.anmat.gov.ar/prospectos/ASTRAZENECA/DISPO_8695-11_C56538.PDF) Fecha última consulta: 22/03/2013
- División JA, et al. Prevención primaria con aspirina. Semergen. 2012. Disponible en: [http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/eop/S1138-3593\(12\)00026-3.pdf](http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/eop/S1138-3593(12)00026-3.pdf)
- Micromedex Inc-2013