TICAGLIX® 90

TICAGRELOR 90 mg

Venta Bajo Receta Comprimido Recubierto

Industria Paraguaya V.A.: Oral

**FORMULA:**

Cada comprimido recubierto contiene:

Ticagrelor.......................................................90 mg

Excipientes.......................................................c.s.p.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Inhibidor de la agregacion plaquetaria

**MECANISMO DE ACCIÓN Y DATOS FARMACOCINÉTICOS:**

*Grupo farmacoterapéutico*: Inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo

heparina, código

ATC: B01AC24

Mecanismo de acción

Ticagrelor, es un medicamento que pertenece a la clase química de la

ciclopentiltriazolopirimidinas (CPTP), que es un antagonista oral, de acción directa,

selectivo y de unión reversible de los receptores P2Y12, que previene la activación

y agregación de las plaquetas dependiente de P2Y12 mediada por el ADP.

Ticagrelor no previene de la unión del ADP, pero cuando se une al receptor P2Y12

previene la transmisión de señales inducida por el ADP. Dado que las plaquetas

participan en la iniciación y/o evolución de las complicaciones trombóticas de la

enfermedad aterosclerótica, la inhibición de la función plaquetaria ha mostrado

reducir el riesgo de eventos CV tales como muerte, IM o ictus.

Ticagrelor también aumenta los niveles de adenosina endógena locales mediante

la inhibición del transportador equilibrativo de nucleósido-1 (ENT-1).

Según referencia consultada se ha documentado que ticagrelor aumenta los

siguientes efectos inducidos por la adenosina en sujetos sanos y en pacientes con

SCA: vasodilatación (medida por el aumento del flujo sanguíneo coronario en

voluntarios sanos y en pacientes con SCA; cefalea), inhibición de la función

plaquetaria (en sangre completa humana in vitro) y disnea. Sin embargo, no está

claramente dilucidada una relación entre los aumentos en adenosina observados y

los resultados clínicos (ej.: morbilidad-mortalidad).

Efectos farmacodinámicos

*Inicio de la acción*

En pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) estable que toman AAS,

ticagrelor presenta un inicio rápido del efecto farmacológico, como refleja la

inhibición de la agregación plaquetaria (IAP) media para ticagrelor a 0,5 horas tras

una dosis de carga de 180 mg de aproximadamente el 41%, con un efecto máximo

de IAP del 89% 2-4 horas después de la administración, manteniéndose entre 2-8

horas. El 90% de los pacientes presentó una IAP prolongada final >70% 2 horas

después de administrar la dosis.

*Datos sobre el cambio de tratamiento*

El cambio de clopidogrel 75 mg a ticagrelor 90 mg dos veces al día produce un

aumento absoluto de la IAP del 26,4% y el cambio de ticagrelor a clopidogrel

produce una disminución absoluta de la IAP del 24,5%. Los pacientes pueden pasar

de clopidogrel a ticagrelor sin interrumpir el efecto de inhibición de la agregación

plaquetaria (ver Posología y Modo de Uso)

Identificado durante la poscomercialización

d Frecuencias derivadas de observaciones en analíticas (aumento del ácido úrico >

límite superior de normalidad desde el valor basal por debajo o dentro del rango de

referencia. Aumento de la creatinina >50% desde valor basal.) y no de la mera

frecuencia de notificación de acontecimientos adversos.

e Por ejemplo, hemorragia conjuntival, retinal, intraocular

f Por ejemplo, epistaxis, hemoptisis

g Por ejemplo, hemorragia gingival, hemorragia rectal, hemorragia por úlcera

gástrica

h Por ejemplo, equimosis, hemorragia cutánea, petequias

i Por ejemplo, hemartrosis, hemorragia muscular

j Por ejemplo, hematuria, cistitis hemorrágica

k Por ejemplo, hemorragia vaginal, hematospermia, hemorragia posmenopáusica

l Por ejemplo, contusión, hematoma traumático, hemorragia traumática

**Notificación de sospechas de reacciones adversas:**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su

autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación

beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar

las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema de Farmacovigilancia:

farmacovigilancia@quimfa.com.py

**INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS:**

Ticagrelor es principalmente un sustrato del CYP3A4 y un inhibidor leve del CYP3A4.

Ticagrelor también es un sustrato de la glucoproteína-P (P-gp) y un inhibidor débil de la

P-gp y puede aumentar la exposición a sustratos de la P-gp.

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

*Inhibidores del CYP3A4*

-Inhibidores potentes del CYP3A4: La administración concomitante de ketoconazol

y ticagrelor aumentó la Cmáx y el AUC del ticagrelor 2,4 y 7,3 veces,

respectivamente. La Cmáx y el AUC del metabolito activo se redujeron en un 89% y

un 56%, respectivamente. Cabe esperar que otros inhibidores potentes del

CYP3A4 (claritromicina, nefazodona, ritonavir y atazanavir) tengan efectos

similares y por tanto la administración concomitante de inhibidores potentes del

CYP3A4 con ticagrelor está contraindicada (ver Contraindicaciones).

-Inhibidores moderados del CYP3A4: La administración concomitante de diltiazem

y ticagrelor aumentó la Cmáx en un 69% y el AUC 2,7 veces, y redujo la Cmáx del

metabolito activo en un 38%, sin cambios en el AUC. El ticagrelor no afectó a las

concentraciones plasmáticas del diltiazem. Cabe esperar que otros inhibidores

moderados del CYP3A4 (por ejemplo, amprenavir, aprepitant, eritromicina y

fluconazol) tengan un efecto similar y pueden administrarse también

conjuntamente con ticagrelor.

-Se puede presentar un incremento de 2 veces en la exposición de ticagrelor tras el

consumo diario de grandes cantidades de zumo de pomelo (3x200 mL). No se

espera que la magnitud de este aumento de la exposición sea clínicamente

relevante para la mayoría de los pacientes.

Inductores del CYP3A

La administración concomitante de rifampicina y ticagrelor reduce la Cmáx y el AUC

del ticagrelor en un 73% y un 86%, respectivamente. La Cmáx del metabolito activo

no vario y el AUC se redujo en un 46%, respectivamente. Cabe esperar que otros

inductores del CYP3A (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina y fenobarbital)

reduzcan también la exposición a ticagrelor. La administración concomitante de

ticagrelor e inductores potentes del CYP3A puede disminuir la exposición y eficacia

de ticagrelor, por tanto no se recomienda su uso concomitante con ticagrelor.

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

La administración concomitante de ciclosporina (600 mg) con ticagrelor aumentó la

Cmax y el AUC de ticagrelor 2,3 veces y 2,8 veces, respectivamente. El AUC del

metabolito activo aumentó en un 32% y la Cmax disminuyó en un 15% en presencia

de ciclosporina.

No hay datos disponibles sobre el uso concomitante de ticagrelor con otros

principios activos que también son inhibidores potentes de la P-gp e inhibidores

moderados del CYP3A4 (por ejemplo, verapamilo, quinidina) que también pueden

aumentar la exposición de ticagrelor. Si la asociación no puede evitarse, su uso

concomitante debe realizarse con precaución.

Otros

La interacciones farmacológicas de la administración concomitante de ticagrelor y

heparina, enoxaparina y AAS o desmopresina no tuvo ningún efecto sobre la

farmacocinética de ticagrelor o su metabolito activo, ni sobre la agregación

plaquetaria inducida por ADP en comparación con el ticagrelor solo. Si están

clínicamente indicados, los medicamentos que alteran la hemostasis deberán ser

usados con precaución en combinación con ticagrelor.

En pacientes con SCA tratados con morfina, se puede presentar una exposición

retrasada y disminuida a inhibidores orales del P2Y12, incluyendo ticagrelor y su

metabolito activo (35% de reducción en la exposición a ticagrelor). Esta interacción

puede estar relacionada con la reducción de la motilidad gastrointestinal y aplica a

otros opioides. Se desconoce la relevancia clínica, pero los datos indican una

potencial reducción de la eficacia de ticagrelor en pacientes a los que seles

administra ticagrelor y morfina de manera concomitante. En pacientes con SCA, en

los que no se puede suprimir la morfina y la inhibición rápida del P2Y 12 se

considere crucial, se puede considerar el uso de un inhibidor de P2Y12 parenteral.

**Efectos de ticagrelor sobre otros medicamentos**

Medicamentos metabolizados por CYP3A4

-Simvastatina: La administración concomitante de ticagrelor y simvastatina

aumentó la Cmáx de la simvastatina en un 81% y el AUC en un 56%, y también

aumentó la Cmáx del ácido de simvastatina en un 64% y el AUC en un 52%, con

algunos casos individuales en los que aumentó 2 ó 3 veces. La administración

concomitante de ticagrelor con dosis de simvastatina superiores a 40 mg diarios

podría provocar reacciones adversas de la simvastatina y debe sopesarse frente a

los beneficios potenciales. La simvastatina no afectó a las concentraciones

plasmáticas del ticagrelor. Ticagrelor puede tener un efecto similar sobre la

lovastatina. No se recomienda el uso concomitante de ticagr elor con dosis de

simvastatina o lovastatina mayores de 40 mg.

-Atorvastatina: La administración concomitante de atorvastatina y ticagrelor

aumentó la Cmáxdel ácido de atorvastatina en un 23% y el AUC en un 36%. Se

observaron incrementos similares en el AUC y la Cmáx de todos los metabolitos del

ácido de atorvastatina. Esos incrementos no se consideran clínicamente

significativos.

-No se puede excluir un efecto similar sobre otras estatinas metabolizadas por

CYP3A4. Los pacientes que reciben ticagrelor tomaron diversas estatinas, sin

problemas asociados con la seguridad de la estatina en el 93% de la cohorte de que

tomaban estos medicamentos.

Ticagrelor es un inhibidor leve del CYP3A4. No se recomienda la administración

concomitante de ticagrelor con sustratos del CYP3A4 con índices terapéuticos

estrechos (por ejemplo, cisaprida y alcaloides del cornezuelo del centeno) ya que

puede aumentar la exposición a estos medicamentos.

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

La administración concomitante de ticagrelor aumentó la Cmáx de la digoxina en un

75% y el AUC en un 28%. Los niveles mínimos medios de digoxina aumentaron

aproximadamente un 30% con la administración concomitante de ticagrelor con

algunos aumentos máximos individuales de 2 veces. En presencia de digoxina, la

Cmáx y el AUC de ticagrelor y su metabolito activo no se vieron afectados.

Por consiguiente, se recomienda realizar los controles médicos y análisis clínicos

pertinentes cuando se administren medicamentos dependientes de la P-gp con un

índice terapéutico estrecho, como digoxina, de forma concomitante con ticagrelor.

No hubo efecto de ticagrelor sobre los niveles de ciclosporina en sangre. No se ha

estudiado el efecto de ticagrelor sobre otros sustratos de la P-gp.

Medicamentos metabolizados por CYP2C9

La administración concomitante de ticagrelor y tolbutamida no altera las

concentraciones plasmáticas de ninguno de los dos medicamentos, lo que indica

que el ticagrelor no es un inhibidor del CYP2C9 y, por tanto, es improbable que

altere el metabolismo mediado por CYP2C9 de medicamentos como la

warfarina y la tolbutamida.

Anticonceptivos orales

La administración concomitante de ticagrelor y levonorgestrel y etinilestradiol

aumenta la exposición a etinilestradiol aproximadamente en un 20%, pero no alteró

la farmacocinética del levonorgestrel. No se prevé que la administración

concomitante de ticagrelor con levonorgestrel y etinilestradiol tenga un efecto

clínicamente relevante en la eficacia de los anticonceptivos orales.

Medicamentos conocidos por inducir bradicardia

Debido a las observaciones de pausas ventriculares, en su mayoría asintomáticas,

y bradicardia, se debe tener precaución cuando se administre ticagrelor de forma

concomitante con medicamentos conocidos por inducir bradicardia (ver

Precauciones y Advertencias). Sin embargo, no se observó ninguna evidencia de

reacciones adversas clínicamente significativas tras la administración

concomitante de uno o más medicamentos conocidos por inducir bradicardia (por

ejemplo, 96% betabloqueantes, 33% antagonistas de los canales de calcio,

diltiazem y verapamilo y 4% digoxina).

Otros tratamientos concomitantes

Ticagrelor se administró en muchos casos junto con AAS, inhibidores de la bomba

de protones, estatinas, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de

la angiotensina (ECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina, según

fuera necesario para el tratamiento de enfermedades concomitantes a largo plazo,

así como heparina, heparina de bajo peso molecular, inhibidores de GpIIb/IIIa por

vía intravenosa, en tratamientos de corta duración. No se observó ninguna

evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas con estos

medicamentos.

La administración concomitante de ticagrelor con heparina, enoxaparina o desmopresina no tuvo efecto en el tiempo de tromboplastina parcial activado

(TTPa) y el tiempo de coagulación activado (TCA) ni la determinación del factor Xa.

Sin embargo, debido a las interacciones farmacodinámicas potenciales, debe

tenerse precaución con la administración concomitante de ticagrelor con

medicamentos conocidos por alterar la hemostasis.

Debido a que puede presentarse anomalías hemorrágicas cutáneas con ISRS

(por ejemplo, paroxetina, sertralina y citalopram) se recomienda precaución al

administrar ISRS con ticagrelor, debido a que esto puede aumentar el riesgo de

hemorragia.

**SOBREDOSIFICACIÓN:**

Ticagrelor es bien tolerado en dosis únicas de hasta 900 mg. La toxicidad

gastrointestinal de dosis limitante en un único estudio de aumentos de dosis. Otras

reacciones adversas clínicamente significativas que pueden aparecer con la

sobredosis incluyen disnea y pausas ventriculares (ver Reacciones Adversas).

En caso de una sobredosis, pueden ocurrir las posibles reacciones adversas

descritas anteriormente y se debe considerar la monitorización ECG.

No existe actualmente ningún antídoto conocido para neutralizar los efectos de

ticagrelor, ticagrelor no es dializable (ver Propiedades Farmacocinéticas). El

tratamiento de la sobredosis debe realizarse conforme a la práctica médica habitual

local. El efecto esperado de una sobredosis de ticagrelor es la duración prolongada

del riesgo de hemorragias asociada a la inhibición plaquetaria. Es poco probable

que una transfusión de plaquetas sea un beneficio clínico en pacientes con

hemorragia (ver Precauciones y Advertenicas). Si apareciera hemorragia, deben

tomarse otras medidas de apoyo oportunas.

En caso de sobredosis o ingesta accidental, consultar al Servicio de Toxicología del

Hospital de EMERGENCIAS MEDICAS Tel.: 220-418 o el 204-800 (int. 011).

**RESTRICCIONES DE USO:**

*Trastornos de la fertilidad:*

*Embarazo:* No existen datos sobre el uso de ticagrelor en mujeres embarazadas o

son limitados. Ticagrelor no está recomendado durante el embarazo

*Lactancia:* No se puede excluir el riesgo para neonatos/lactantes. Debe decidirse si

interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con ticagrelor,

teniendo en consideración el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del

tratamiento para la mujer.

*Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:* La influencia de

ticagrelor sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o

insignificante. Durante el tratamiento con ticagrelor se puede presentar mareos y

confusión. Por lo tanto, los pacientes que experimenten estos síntomas deben tener

precaución mientras conducen o utilizan máquinas.

**CONSERVACIÓN:**

Almacenar a temperatura entre 15° y 30 °C

**PRESENTACIONES**

Caja conteniendo 10 comprimidos recubiertos.

Caja conteniendo 20 comprimidos recubiertos.

Caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Caja conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

Paquete de 100 cajas conteniendo 60 comprimidos recubiertos (Uso Hospitalario).

Este medicamento debe ser utilizado únicamente por prescripción médica y no

podrá repetirse sin nueva indicación del facultativo. En caso de uso de este

medicamento sin prescripción médica, la ocurrencia de efectos adversos e

indeseables será de exclusiva responsabilidad de quién lo consuma.

**Si Ud. es deportista y está sometido a control de doping, no consuma estos**

**productos sin consultar a su médico.**

D.T.: Q.F. Laura Ramírez Reg. Prof. N° 4.142

Autorizado por D.N.V.S. del M.S.P. y B.S

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**