



## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

TICAGRELOR

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Agentes antitrombóticos.

**Código ATC:** B01AC.24

### 3.1. Farmacodinamia

El Ticagrelor es un derivado ciclopentil-triazolopirimidina con actividad antiagregante plaquetaria. Se une reversiblemente al receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub> y previene la activación (ADP mediada) del complejo glicoprotéico IIb/IIIa, causando con ello la inhibición de la agregación.

### 3.2. Farmacocinética

Luego de su administración oral el ticagrelor se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal generando concentraciones séricas pico en 1.5 horas y una acción antiagregante plaquetaria apreciable en aproximadamente 30 minutos que se hace máxima a las 2 horas y persiste por, al menos, 8 horas. Tras suspender el tratamiento la agregación plaquetaria retorna a sus valores basales en 5 días.

Su biodisponibilidad absoluta se estima en un 36% y, aunque los alimentos podrían afectarla en cierto grado, los cambios carecen de importancia clínica

Exhibe un volumen de distribución en el estado estable de 88 L y una elevada unión a proteínas plasmáticas (>99%). En animales de experimentación (ratas) difunde a la leche materna, pero se desconoce si ocurre lo mismo en humanos.

Se metaboliza en el hígado vía citocromo P-450 (isoenzima CYP3A4, principalmente) dando lugar a un producto activo (AR-C124910XX) que se excreta, junto a Ticagrelor intacto, con las heces y menos del 1% por la orina. Su vida media de eliminación es de 7 horas y la del metabolito activo 9 horas.

En pacientes de edad avanzada, disfunción hepática leve o insuficiencia renal, (incluso grave), los parámetros farmacocinéticos no muestran variaciones significativas.





### 3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los estudios de carcinogenicidad en ratas y ratones expuestos a dosis de Ticagrelor equivalentes a 15 y 19 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH), mostraron resultados negativos. Sin embargo, con dosis 29 veces la DMRH se registró en ratas una incidencia elevada de carcinomas y adenocarcinoma uterinos, además de adenomas hepatocelulares.

Las pruebas de mutagenicidad realizadas resultaron negativas para el ensayo *in vivo* de micronúcleos de rata y ensayos *in vitro* de células de linfoma de ratón y test de Ames.

En los estudios de reproducción la administración en ratas gestantes de dosis de Ticagrelor equivalentes a 16.5 veces la DMRH produjo en la descendencia costillas y lóbulos hepáticos supernumerarios, articulación pélvica desplazada y osificación incompleta o deformidad de las esterneras. Con dosis 5.5 veces la DMRH hubo retardos del desarrollo esquelético y hepático. En conejos con dosis 6.8 veces la DMRH se evidenció desarrollo retardado de la vesícula biliar y osificación incompleta del hioides, pubis y esterneras.

En ratones de ambos sexos la administración de dosis de Ticagrelor mayores a 15 veces la DMRH no causó alteraciones o trastornos de la fertilidad. Sin embargo, con dosis 1.5 veces la DMRH en ratas hembras se observó duración irregular (prolongación) del ciclo estral.

## 4. INDICACIONES

Prevención de eventos trombóticos (muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) en pacientes con síndrome coronario agudo, angina inestable, infarto de miocardio con y sin elevación del segmento ST, incluyendo pacientes tratados médicamente o aquellos tratados con *stent* coronario u otra intervención coronaria percutánea o injerto de *bypass* arterial coronario.

## 5. POSOLOGIA

### 5.1. Dosis

Adultos: Iniciar con dosis de carga de 180 mg (en una sola toma) y continuar con dosis de mantenimiento de 90 mg cada 12 horas.

### 5.2. Dosis máxima diaria

Las dosis señaladas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.





### 5.3. Dosis en pacientes especiales

**Insuficiencia renal:** No se requieren ajustes de dosificación.

**Insuficiencia hepática:** No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con disfunción severa el uso está contraindicado.

**Ancianos:** No se requieren ajustes de dosificación.

### 5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar por vía oral con agua, con o sin las comidas.

## 6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante el uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

#### Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Muy frecuentes: Hematomas espontáneos, diátesis hemorrágica.

#### Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, vómito, dispepsia, diarrea, hemorragias gastrointestinales (como: hemorragia gingival, hemorragia rectal y hemorragia por úlcera gástrica), constipación.

Poco frecuentes: Hemorragia retroperitoneal.

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Hiperuricemia.

Frecuentes: Gota/artritis gotosa.

#### Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Aumentos de creatinina sérica, hemorragias del tracto urinario (como: cistitis hemorrágica y hematuria).

#### Trastornos cardiovasculares

Frecuentes: Hipotensión.

Frecuencia no conocida: Anormalidades electrocardiográficas (pausa ventricular), bradiarritmias (incluyendo bloqueo AV).





### **Trastornos del sistema nervioso**

Frecuentes: Cefalea, mareo, síncope.

Poco frecuentes: Confusión, hemorragia intracraneal.

### **Trastornos respiratorios**

Muy frecuentes: Disnea.

Frecuentes: Hemorragias del tracto respiratorio (como: epistaxis y hemoptisis)

### **Trastornos músculo-esqueléticos**

Poco frecuentes: hemorragia muscular, hemartrosis.

### **Trastornos del oído y laberinto**

Frecuentes: Vértigo.

Poco frecuentes: Hemorragia del oído.

### **Trastornos oculares**

Poco frecuentes: Hemorragias oculares (como: hemorragia retiniana y hemorragia conjuntival).

### **Trastornos del aparato reproductor y de la mama**

Poco frecuentes: Hemorragias del aparato reproductor (como: hemorragia vaginal, hematospermia y hemorragia post-menopáusica).

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Frecuentes: Hemorragias dérmicas o subcutáneas (como: equimosis y petequias), exantema, prurito.

### **Trastornos del sistema inmunológico**

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad (incluida angioedema).

### **Trastornos generales**

Poco frecuentes: Hemorragias tumorales (como: hemorragia por cáncer de vejiga, cáncer gástrico o cáncer de colon), hemorragias traumáticas.

## **7. INTERACCIONES**

### **7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas**

Los inductores potentes de CYP3A4 (como: Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoína, Dexametasona y Rifampicina, entre otros) pueden aumentar el metabolismo del Ticagrelor y reducir sus niveles séricos, comprometiendo con ello su eficacia terapéutica. Inhibidores potentes de la isoenzima (como: Ketoconazol, Voriconazol, Ritonavir y Claritromicina, entre otros), por el contrario, podrían incrementar las concentraciones plasmáticas del fármaco y el riesgo de reacciones adversas.





El Ticagrelor incrementa los niveles séricos de Simvastatina y Lovastatina por inhibición de la isoenzima (CYP3A4) que las metaboliza.

El Ticagrelor aumenta la exposición sistémica de la Digoxina por inhibición de la proteína transportadora glicoproteína-P, de la cual el digitálico es sustrato.

## 7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

## 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 8.1. Generales

Debido a su efecto antiagregante plaquetario el Ticagrelor debe usarse con precaución extrema en pacientes propensos a hemorragia, como aquellos con traumatismo o cirugía reciente, insuficiencia hepática, historia de sangrado gastrointestinal o que reciben medicamentos que aumentan el riesgo de hemorragia (anticoagulantes orales, AINEs o fibrinolíticos),

Como el Ticagrelor se metaboliza en el hígado, los pacientes con disfunción hepática presentan un riesgo incrementado de reacciones adversas debido al aumento de los niveles séricos del fármaco. Por ello, se recomienda usar con precaución en pacientes con insuficiencia leve a moderada. En presencia de insuficiencia severa, el uso está contraindicado.

Dado que el tratamiento con Ticagrelor se asocia a una elevada incidencia de disnea (se desconoce el mecanismo), se plantea que los pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) podrían resultar particularmente susceptibles al desarrollo de dicha reacción. Por lo tanto, se recomienda en ellos usar el producto con precaución y vigilancia periódica de la función respiratoria.

En pacientes con síndrome coronario agudo la suspensión del tratamiento antes del tiempo previsto puede resultar en un aumento del riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte, debido a la condición subyacente. En los casos en que por razones clínicas se requiera o justifique la interrupción del tratamiento (p.e.: un evento adverso grave o una cirugía) el mismo deberá re-establecerse tan pronto como sea posible. En pacientes que van a ser sometidos a algún procedimiento quirúrgico (incluyendo odontológicos) con riesgo elevado de sangrado, se debe suspender el tratamiento por lo menos 5 días antes de la intervención.

Debido al riesgo de pausa ventricular y bradiarritmias asociado a la terapia con Ticagrelor se recomienda usar con precaución en pacientes sin marcapaso con





síndrome de seno enfermo, bloqueo AV de 2do. o 3er. grado o síncope debido a bradicardia.

Su eficacia y seguridad en menores de 18 años no ha sido establecida.

## 8.2. Embarazo

Dado que en los ensayos experimentales con ticagrelor se evidenciaron efectos adversos fetales y no existen estudios adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que a criterio médico el balance riesgo-beneficio sea favorable.

## 8.3. Lactancia

Dado que no se conoce si el Ticagrelor se distribuye en la leche materna, ni se dispone de información sobre su seguridad durante la lactancia, se debe evitar su empleo en ese período. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

Insuficiencia hepática severa.

Sangrado patológico activo, como úlcera péptica o hemorragia intracraneal.

Historia de hemorragia intracraneal.

## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

Con la sobredosis de ticagrelor cabe esperar un riesgo elevado de hemorragia asociado a la inhibición de la agregación plaquetaria. Se ha descrito además la posibilidad de disnea, trastornos gastrointestinales (náuseas, vómito y/o diarrea y pausas ventriculares).

### 10.2. Tratamiento

En caso de ingestión reciente (menos de 60 minutos) practicar medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, mas carbón activado), seguido por tratamiento sintomático y de soporte. En casos graves considerar la vigilancia electrocardiográfica. En pacientes con hemorragia la transfusión de plaquetas es inefectiva. La diálisis no es de utilidad para remover el fármaco circulante.





Instituto Nacional de Higiene  
"Rafael Rangel"  
Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

## 11. TEXTOS DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACION Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que el médico lo indique. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

No exceda la dosis prescrita, ni suspenda o interrumpa el tratamiento sin la aprobación del médico.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES: Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



Gobierno **Bolivariano**  
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular  
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene  
"Rafael Rangel"

