

PRASUGREL



El prasugrel es un antiagregante plaquetario que inhibe la activación y la agregación de las plaquetas a través de la unión irreversible de su metabolito activo al receptor plaquetario purinérgico P2Y₁₂ activado por ADP. Dado que las plaquetas participan en la iniciación y/o evolución de complicaciones trombóticas de la enfermedad aterosclerótica, la inhibición de la función plaquetaria puede producir una reducción de la tasa de eventos cardiovasculares tales como la muerte, infarto de miocardio o ictus.

El prasugrel coadministrado con aspirina está indicado, para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con síndrome coronario agudo, como angina inestable, infarto de miocardio con o sin elevación del segmento ST; sometidos a intervención coronaria percutánea primaria o aplazada.

Generalmente se recomienda que la terapia antiplaquetaria sea administrada oportunamente en el manejo del síndrome coronario agudo, ya que muchos eventos cardiovasculares se producen dentro de las horas siguientes a la presentación del mismo.

Pero antes del uso del prasugrel se debe considerar la posibilidad de que se requiera una cirugía de revascularización coronaria (CRC) de urgencia, porque en esa situación el uso del prasugrel implica un incremento del riesgo de hemorragia.

Las ventajas de un tratamiento temprano con prasugrel deben ser contrabalanceadas con el aumento de la tasa de sangrado en pacientes que requieren una CRC de urgencia.

Este medicamento se presenta en comprimidos y comprimidos recubiertos.

Dosis y Administración:

Adultos: Se debe iniciar el tratamiento con una dosis única oral de carga de 60 mg y luego continuar con 10 mg una vez por día.

Los pacientes en tratamiento con prasugrel deben a su vez ser tratados con dosis de 75 mg a 325 mg de aspirina por día.

El prasugrel puede ser administrado junto con los alimentos o en ayunas.

Pacientes con síndrome coronario agudo tratados con intervención coronaria percutánea: La interrupción prematura del tratamiento con cualquier agente antiagregante plaquetario, incluido prasugrel, puede ocasionar un aumento del riesgo de trombosis, infarto de miocardio o muerte debido a la enfermedad subyacente del paciente.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta 12 meses, a menos que esté clínicamente indicado el retiro del tratamiento con prasugrel.

Pacientes con peso corporal menor a 60kg: El tratamiento se debe iniciar con una dosis única de carga de 60 mg y luego continuar con una dosis de mantenimiento de 5 mg una vez al día. Esto se debe a un aumento en la exposición al metabolito activo de prasugrel y del riesgo de hemorragia en pacientes con un peso corporal menor a 60 kg.

Pacientes de 75 años de edad o mayores: Generalmente, no se recomienda el uso de prasugrel en pacientes de 75 años de edad o mayores. Si se considera necesario, luego de una evaluación minuciosa del riesgo/beneficio individual realizada por el médico, el tratamiento se debe iniciar con una dosis única de carga de 60 mg y luego continuar con una dosis reducida de mantenimiento de 5 mg una vez al día. Los pacientes de 75 o más años de edad tienen una sensibilidad mayor a las hemorragias y una mayor exposición al metabolito activo de prasugrel.

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluidos aquellos que presenten enfermedad renal terminal.

Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No administrar en insuficiencia hepática severa.

Niños y adolescentes: No administrar en niños menores de 18 años.

Forma de administración: El prasugrel puede administrarse con los alimentos o lejos de ellos. No cortar, romper, ni masticar el comprimido.

Reacciones adversas:

La tasa de interrupción del medicamento debido a eventos adversos en los estudios clínicos fue de 7,2% con prasugrel y de 6,3% con clopidogrel. De ahí que la hemorragia fue la reacción adversa que llevó con mayor frecuencia a la interrupción del tratamiento con ambos medicamentos, ya sea con prasugrel (2.5%) o con clopidogrel (1.4%). El sitio más frecuente donde la hemorragia se produjo en forma espontánea fue el tracto gastrointestinal y en forma provocada en la zona de punción arterial.

Cabe señalar que se ha observado una mayor incidencia de hemorragia en los pacientes de 75 años de edad o mayores, que en los menores de 75 años. También se ha observado una mayor incidencia de hemorragia en los individuos con peso corporal menor de 60 kg.

Además con prasugrel se observó una mayor incidencia de hemorragia que con clopidogrel en pacientes que fueron sometidos a cirugía de bypass coronario. El mayor riesgo de hemorragia persistió hasta un máximo de siete días después de la administración de la última dosis.

Las reacciones adversas hemorrágicas y no hemorrágicas informadas en los estudios clínicos fueron las siguientes:

En la piel y los tejidos blandos: frecuentes: erupción, equimosis.

Gastrointestinales: frecuentes: hemorragia gastrointestinal. Poco frecuentes: hemorragia retroperitoneal, hemorragia rectal, proctorragia, hemorragia gingival.

Generales y locales: frecuentes: hematoma en el lugar de la punción, hemorragia en el lugar de la punción.

Genitourinarias: frecuentes: hematuria.

Hematológicas y linfáticas: frecuentes: anemia.

Lesiones y complicaciones del procedimiento: frecuentes: contusión. Poco frecuentes: hemorragia posintervención. Raras: hematoma subcutáneo.

Oculares: poco frecuentes: hemorragia ocular.

Respiratorias: frecuentes: epistaxis. Poco frecuentes: hemoptisis.

Vasculares: frecuentes: hematoma. Se ha informado mayor incidencia de ictus con prasugrel que con clopidogrel en pacientes con antecedentes previos de ictus o accidente isquémico transitorio.

Precauciones y advertencias:

Se advierte que los pacientes con síndromes coronarios agudos sometidos a una intervención coronaria percutánea, al ser tratados con prasugrel y aspirina pueden presentar un aumento del riesgo de hemorragias mayores y menores. De ahí que el uso de prasugrel en pacientes con riesgo aumentado de hemorragia se debe administrar solamente cuando se considere que los beneficios en términos de prevención de eventos isquémicos sean mayores que el riesgo de hemorragias graves.

Los factores de riesgo adicionales de sufrir una hemorragia incluyen:

-Antecedentes de propensión a hemorragias.

-Peso corporal menor de 60 Kg.

-Empleo concomitante de medicamentos que aumentan el riesgo de hemorragia, por ejemplo anticoagulantes como warfarina o heparina, terapia fibrinolítica, uso crónico de fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINES).

No se debe emplear el prasugrel en pacientes con hemorragia activa, antecedentes de un accidente isquémico transitorio (AIT) o un accidente cerebrovascular.

No se recomienda en general el uso de prasugrel en pacientes de 75 años o mayores, debido al aumento de riesgo de hemorragia fatal o hemorragia intracraneal, así como la incertidumbre acerca del beneficio de su empleo en este grupo de pacientes, excepto en situaciones de alto riesgo como diabetes o infarto agudo de miocardio previo; en las que el beneficio del efecto del prasugrel parece ser mayor y en este caso se debe considerar su uso.

Se advierte que no debe iniciarse el tratamiento con prasugrel en pacientes con probabilidad de ser sometidos a una cirugía de revascularización coronaria (CRC). Se aconseja que cuando sea posible, se debe discontinuar el uso de prasugrel por lo menos 7 días antes de cualquier cirugía.

Se debe sospechar la presencia de hemorragia en el marco del uso del prasugrel en cualquier paciente que presente hipotensión arterial y que recientemente haya sido sometido a una angiografía coronaria, intervención coronaria percutánea, CRC o cualquier otro procedimiento quirúrgico.

Se debe tener en cuenta que siempre que sea posible, la hemorragia se debe manejar sin discontinuar el uso del prasugrel.

Se advierte que suspender el tratamiento con prasugrel, especialmente en las primeras semanas posteriores a un síndrome coronario agudo, aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares subsecuentes.

Se recomienda no administrar prasugrel durante el embarazo, a menos que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el feto.

Tampoco se recomienda usar prasugrel en mujeres que se encuentran amamantando, ya que se desconoce si este fármaco se excreta en la leche materna.

Se advierte que el prasugrel no se debe administrar en niños y adolescentes menores de 18 años, porque aún no se ha demostrado la eficacia y la seguridad de este fármaco en este grupo de pacientes.

El prasugrel se debe emplear con precaución en pacientes con insuficiencia renal (incluyendo insuficiencia renal en estadio terminal) y en pacientes con insuficiencia hepática moderada, debido a que estos pacientes pueden presentar un riesgo incrementado de hemorragia.

Los pacientes deben informar a sus médicos y dentistas que están tomando prasugrel antes de someterse a cualquier intervención quirúrgica y antes de iniciar cualquier otro tratamiento.

Interacciones:

Medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINES): Debido al potencial aumento del riesgo de hemorragia, los AINES en tratamientos crónicos, incluyendo los inhibidores de la COX-2, y prasugrel deben ser coadministrados con precaución.

El prasugrel puede administrarse concomitantemente con medicamentos metabolizados por el citocromo P450 (incluyendo estatinas), o medicamentos inductores o inhibidores del citocromo P450.

El prasugrel también puede administrarse conjuntamente con aspirina, heparina, digoxina y medicamentos que elevan el pH gástrico, incluyendo inhibidores de la bomba de protones y bloqueantes H2.

Efectos de otros medicamentos sobre prasugrel:

Aspirina: Si bien 150 mg de aspirina diarios no altera la inhibición de la agregación plaquetaria mediada por prasugrel, sin embargo se puede incrementar el tiempo de sangrado en comparación con cualquier medicamento administrado solo.

Warfarina: El uso concomitante de prasugrel con 15 mg de warfarina (u otros derivados cumarínicos) debe efectuarse con precaución, debido a la posibilidad del tiempo de sangrado.

Heparina: Ambos medicamentos pueden administrarse de forma concomitante, aunque es posible un aumento del riesgo de hemorragia.

Estatinas: Las estatinas, que son sustratos del CYP450 3A4, no alteraron la farmacocinética del prasugrel o sobre su inhibición de la agregación plaquetaria.

Medicamentos que elevan el pH gástrico: La coadministración diaria de ranitidina (un bloqueante H2) o lansoprazol (un inhibidor de la bomba de protones) no modificó el área bajo la curva (AUC) ni el Tmáx. del metabolito activo de prasugrel, pero disminuyó la C_{máx.} en un 14% y en un 29%, respectivamente. La administración de una dosis de carga de prasugrel puede proporcionar un inicio de la actividad mucho más rápido sin la administración concomitante de inhibidores de la bomba de protones.

Inhibidores del CYP3A: el ketoconazol (400 mg diarios), un inhibidor potente y selectivo del CYP3A4 y CYP3A5, no afectó la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por prasugrel, ni modificó el AUC y el Tmáx. del metabolito activo, pero disminuyó la C_{máx.} entre 34% y 46%. Por lo tanto, es poco probable que otros inhibidores del CYP3A tales como antifúngicos azólicos, inhibidores de la proteasa HIV, claritromicina, telitromicina, verapamilo, diltiazem, indinavir, ciprofloxacina y jugo de pomelo tengan un efecto significativo sobre la farmacocinética del metabolito activo del prasugrel.

Inductores del citocromo P450: la rifampicina (600 mg diarios), un potente inductor del CYP3A y del CYP2B6, y un inductor del CYP2C9, CYP2C19 y del CYP2C8, no modificó de forma significativa la farmacocinética del prasugrel. Por lo tanto, es poco probable que los inductores conocidos del CYP3A, tales como rifampicina, carbamacepina y otros inductores del citocromo P450, tengan un efecto significativo sobre la farmacocinética del metabolito activo del prasugrel.

Efecto de prasugrel sobre otros medicamentos:

Efecto sobre digoxina: prasugrel no ejerce ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la digoxina.

Medicamentos metabolizados por el CYP2C9: el prasugrel no inhibe el CYP2C9, ya que no afectó la farmacocinética de la S-warfarina. Sin embargo, la coadministración de warfarina y prasugrel debe efectuarse con precaución, debido al potencial de aumento del riesgo de hemorragia.

Medicamentos metabolizados por el CYP2B6: el prasugrel es un inhibidor débil del CYP2B6. En sujetos sanos, el prasugrel disminuyó la exposición al hidroxibupropión, un metabolito del bupropión mediado por el CYP2B6, en un 23%. Se considera que este efecto sea de interés clínico solamente cuando el prasugrel se coadministre con medicamentos para los que el CYP2B6 es la única vía metabólica y tengan un estrecho margen terapéutico, como por ejemplo: halotano, ciclofosfamida, propofol, efavirenz y nevirapina.

Contraindicaciones:

No se debe administrar en pacientes con hipersensibilidad al prasugrel o a alguno de los excipientes del medicamento.

Está contraindicado en los pacientes con hemorragia activa como las originadas en una úlcera péptica o una hemorragia intracraneal.

El prasugrel está también contraindicado en aquellos pacientes con antecedentes de accidente isquémico transitorio (AIT) o accidente cerebrovascular previo.

No se debe administrar prasugrel en niños, ni durante el embarazo y la lactancia. Tampoco en los pacientes con insuficiencia hepática grave.

Sobredosificación:

La sobredosis de prasugrel puede provocar prolongación del tiempo de sangría y complicaciones hemorrágicas. En el caso de requerirse una corrección rápida de la prolongación del tiempo de sangría, se puede considerar la transfusión de plaquetas y/u otros productos sanguíneos para restaurar la capacidad de coagulación.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital Fernández: (011) 4801-5555

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160

| NOMBRE | PRINCIPIO ACTIVO | PRESENTACION | LABORATORIO |
|-----------|------------------|-------------------------|----------------|
| CORILUM | Prasugrel | Comprimidos Recubiertos | IVAX ARGENTINA |
| EFFIENT | Prasugrel | Comprimidos | ELI LILLY |
| ENIPRAX | Prasugrel | Comprimidos | CASASCO |
| FLUIDIN | Prasugrel | Comprimidos | LAZAR |
| PROCARDIA | Prasugrel | Comprimidos | ROEMMERS |
| TROCAL | Prasugrel | Comprimidos | NOVA ARGENTIA |