https://trungtamthuoc.com/

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

℞ VIÊN NÉN BAO PHIM

A.T TICAGRELOR 90 mg

"Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc"

"Để xa tầm tay trẻ em"

"Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng"

THÀNH PHẦN

Hoạt chất: Ticagrelor.....90 mg

Tá dược: vừa đủ 1 viên.

(Mannitol, dicalci phosphat, natri starch glycolat, hydroxypropyl cellulose, magnesi stearat, opadry white II (polyvinyl alcohol, titan dioxyd, PEG, talc), iron oxyd yellow.)

DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén bao phim

Mô tả sản phẩm: Viên nén tròn bao phim màu vàng.

CHỈ ĐỊNH

Hội chứng mạch vành cấp

Ticagrelor dùng đồng thời với acetylsalicylic acid (ASA), được chỉ định để phòng ngừa các biến cố huyết khối do xơ vữa động mạch ở bệnh nhân người lớn bị Hội chứng mạch vành cấp (đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim không có ST chênh lên [non ST elevation Myocardial Infarction - NSTEMI], hoặc nhồi máu cơ tim có ST chênh lên [ST elevation Myocardial Infarction - STEMI], gồm bệnh nhân được điều trị nội khoa, và bệnh nhân được can thiệp mạch vành qua da (percutaneous coronary intervention - PCI) hoặc phẫu thuật bắc cầu mạch vành (coronary artery by-pass grafting - CABG).

Đột quỵ do thiếu máu cục bộ cấp tính hoặc cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua

Ticagrelor được chỉ định để giảm nguy cơ đột quỵ ở những bệnh nhân bị đột quỵ do thiếu máu cục bộ cấp tính (Thang điểm đột quỵ NIH ≤ 5) hoặc có nguy cơ cao bị cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua (TIA).

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Hội chứng mạch vành cấp

Bắt đầu điều trị ticagrelor với một liều duy nhất 180 mg và sau đó duy trì với liều 90 mg x 2 lần/ngày.

Bệnh nhân dùng ticagrelor cũng nên kết hợp dùng ASA hàng ngày trừ khi có chống chỉ định cụ thể. Sau một liều bắt đầu với ASA, nên dùng ticagrelor với liều duy trì 75 - 150 mg ASA.

Thời gian điều trị bằng ticagrelor được khuyến cáo lên đến 12 tháng trừ khi có chỉ định lâm sàng ngừng thuốc. Kinh nghiệm điều trị sau 12 tháng còn giới hạn.

Ở bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp, việc ngừng sớm bất kỳ liệu pháp chống kết tập tiểu cầu nào, kể cả ticagrelor, có thể gây tăng nguy cơ tử vong tim mạch, hoặc nhồi máu cơ tim do bệnh lý tiềm ẩn của bệnh nhân. Do đó, nên tránh ngưng điều trị sớm.

Nên tránh quên dùng thuốc khi điều trị. Bệnh nhân quên 1 liều ticagrelor nên dùng chỉ 1 liều (liều kế tiếp) vào đúng giờ thông lệ.

https://trungtamthuoc.com/

Bệnh nhân đã được điều trị với clopidogrel có thể chuyển thẳng sang dùng ticagrelor nếu cần thiết. Chuyển từ prasugrel sang dùng ticagrelor chưa được nghiên cứu.

Đột quỵ do thiếu máu cục bộ cấp tính hoặc cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua

Bắt đầu điều trị với một liều duy nhất 180 mg và sau đó tiếp tục duy trì với liều 90 mg x 2 lần/ngày, trong tối đa 30 ngày.

Hiệu quả điều trị tích lũy sớm trong quá trình điều trị.

Sử dụng ticagrelor với liều duy nhất aspirin (300 đến 325 mg) và liều duy trì hàng ngày của aspirin là 75 đến 100 mg.

Các nhóm dân số đặc biệt

Người cao tuổi

Không có sự khác biệt về độ an toàn và hiệu quả giữa bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ hơn. Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi.

Suy thận

Ở những bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) được duy trì bằng thẩm phân máu ngắt quãng, không có sự khác biệt có ý nghĩa về mặt lâm sàng về nồng độ ticagrelor, chất chuyển hóa của nó và sự ức chế tiểu cầu tương tự như những gì đã ghi nhận ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Vẫn chưa rõ liệu các nồng độ này có dẫn đến hiệu quả và độ an toàn tương tự ở bệnh nhân ESRD đang lọc máu như đã ghi nhận ở các nghiên cứu PLATO, PEGASUS và THALES hay không. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận.

Suy gan

Ticagrelor chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan nặng, vì vậy, chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan nặng. Dữ liệu nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan trung bình còn hạn chế. Không khuyến khích điều chỉnh liều nhưng cần thận trọng khi sử dụng ticagrelor ở bệnh nhân suy gan trung bình. Không cần điều chỉnh liều trên bệnh nhân suy gan nhẹ.

Trẻ em

Sự an toàn và hiệu quả của ticargelor ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Không sử dụng ticagrelor ở trẻ em bị bệnh hồng cầu hình liềm.

Cách dùng

Dùng đường uống.

Thuốc có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Đối với bệnh nhân không thể nuốt nguyên viên thuốc, có thể nghiền viên thuốc thành bột mịn, phân tán trong nửa ly nước và uống ngay lập tức. Tráng ly bằng nửa ly nước và uống hết. Hỗn dịch cũng có thể được dùng qua ống thông dạ dày (loại CH8 hay lớn hơn). Điều quan trọng là phải tráng ống thông dạ dày với nước sau khi đã dùng hỗn dịch thuốc.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với ticagrelor hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Đang bị xuất huyết do bệnh lý.
- Tiền sử bị xuất huyết nội sọ.
- Suy gan nặng.
- Dùng đồng thời ticagrelor với các chất ức chế mạnh CYP3A4 (ví dụ ketoconazol, clarithromycin, nefazodon, ritonavir và atazanavir), vì dùng đồng thời có thể dẫn đến làm tăng đáng kể mức độ tiếp xúc với ticagrelor.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Nguy cơ chảy máu

https://trungtamthuoc.com/

Việc sử dụng ticagrelor ở bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao nên được cân nhắc với lợi ích phòng ngừa các biến cố do xơ vữa động mạch. Nếu được chỉ định lâm sàng, nên thận trọng khi dùng ticagrelor cho những bệnh nhân sau:

- Bệnh nhân có xu hướng chảy máu (ví dụ: do chấn thương gần đây, phẫu thuật gần đây, rối loạn đông máu, đang hoặc vừa bị xuất huyết tiêu hóa). Ticagrelor chống chỉ định sử dụng ở bệnh nhân đang bị chảy máu do bệnh lý, có tiền sử xuất huyết nội sọ và những bệnh nhân suy gan nặng.
- Bệnh nhân dùng đồng thời các thuốc làm tăng nguy cơ chảy máu (ví dụ: thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs), thuốc chống đông máu đường uống và/hoặc thuốc tiêu sợi huyết) trong vòng 24 giờ trước khi dùng ticagrelor.

Truyền tiểu cầu không làm đảo ngược tác dụng chống kết tập tiểu cầu của ticagrelor ở những người tình nguyện khỏe mạnh và ít có khả năng mang lại lợi ích lâm sàng ở những bệnh nhân bị chảy máu. Dùng đồng thời ticagrelor với desmopressin không làm giảm thời gian chảy máu, desmopressin rất có thể không ảnh hưởng đến việc kiểm soát các biến cố chảy máu lâm sàng.

Điều trị bằng thuốc chống tiêu sợi huyết (aminocaproic acid hoặc tranexamic acid) và/hoặc yếu tố tái tổ hợp VIIa có thể giúp tăng cầm máu. Sau khi xác định và kiểm soát được nguyên nhân gây chảy máu có thể dùng lại ticagrelor.

Bệnh nhân đã điều trị đột quỵ do thiếu máu cục bộ cấp tính hoặc TIA

Những bệnh nhân có thang điểm NIHSS > 5 và bệnh nhân đang dùng thuốc tan huyết khối được loại ra khỏi nghiên cứu THALES và không khuyến cáo sử dụng ticagrelor ở những bệnh nhân này.

Phẫu thuật

Nên khuyên bệnh nhân thông báo cho bác sĩ và nha sĩ biết rằng họ đang dùng ticagrelor trước khi ấn định bất kỳ một cuộc phẫu thuật hoặc trước khi uống bất kỳ thuốc mới nào.

Trong thử nghiệm chủ chốt pha III PLATO: Trên phân nhóm bệnh nhân phẫu thuật bắc cầu mạch vành (CABG), ticagrelor gây chảy máu nhiều hơn clopidogrel khi ngưng điều trị một ngày trước khi phẫu thuật nhưng có cùng tỷ lệ gây chảy máu nặng so với clopidogrel sau khi ngưng thuốc trên hai ngày trước khi phẫu thuật. Nếu một bệnh nhân sắp trải qua cuộc phẫu thuật không cấp thiết và không muốn ảnh hưởng của chống kết tập tiểu cầu, nên ngưng dùng ticagrelor 5 ngày trước khi phẫu thuật.

Bệnh nhân bị đột quỵ thiếu máu cục bộ trước đó

Theo nghiên cứu PLATO, bệnh nhân mắc hội chứng mạch vành cấp tính bị đột quỵ do thiếu máu cục bộ trước đó có thể điều trị bằng ticagrelor trong tối đa 12 tháng.

Trong nghiên cứu PEGASUS, không bao gồm bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim bị đột quỵ do thiếu máu cục bộ. Do không có dữ liệu nên không khuyến cáo điều trị bằng ticagrelor quá một năm ở những bệnh nhân này.

Suy gan

Chống chỉ định sử dụng ticagrelor ở bệnh nhân suy gan nặng. Do kinh nghiệm lâm sàng còn hạn chế ở bệnh nhân suy gan trung bình, nên thận trọng ở những bệnh nhân này.

Bệnh nhân có nguy cơ bị các biến cố nhịp tim chậm

Theo dõi điện tâm đồ Holter đã cho thấy tăng tần suất của hầu hết các trường hợp ngưng thất không triệu chứng trong khi điều trị bằng ticagrelor so với clopidogrel. Bệnh nhân có nguy cơ cao xảy ra biến cố chậm nhịp tim (như bệnh nhân bị hội chứng suy nút xoang không được đặt máy tạo nhịp, block nhĩ thất độ 2 hoặc 3 hoặc bị ngất liên quan đến nhịp tim chậm) đã được loại trừ khỏi nghiên cứu PLATO khi đánh giá tính an toàn và hiệu quả của ticagrelor. Do kinh nghiệm lâm sàng còn hạn chế, nên thận trọng khi dùng ticagrelor cho những bệnh nhân này.

Ngoài ra, nên thận trọng khi dùng ticagrelor chung với các thuốc làm chậm nhịp tim. Tuy nhiên không có bằng chứng ghi nhận các tác dụng không mong muốn đáng kể trên lâm sàng trong thử

https://trungtamthuoc.com/

nghiệm PLATO sau khi dùng chung với một hoặc nhiều thuốc làm chậm nhịp tim (ví dụ, 96% ca dùng chẹn beta, 33% ca dùng thuốc chẹn kênh calci diltiazem và verapamil và 4% ca dùng digoxin).

Suốt quá trình nghiên cứu trên phân nhóm bệnh nhân chạy Holter trong thử nghiệm PLATO, có nhiều bệnh nhân ngưng thất trên 3 giây với ticagrelor hơn so với clopidogrel trong giai đoạn cấp của hội chứng mạch vành cấp. Sự gia tăng số ca ngưng thất xác định bằng Holter khi dùng ticagrelor cao hơn ở nhóm bệnh nhân suy tim mạn tính so với tổng dân số nghiên cứu trong giai đoạn cấp của hội chứng mạch vành cấp, mà không xảy ra trên nhóm dùng ticagrelor trong một tháng hoặc khi so sánh với clopidogrel. Không có hậu quả lâm sàng không mong muốn nào liên quan đến sự mất cân bằng này (bao gồm ngất hoặc đặt máy tạo nhịp) trong dân số bệnh nhân này.

Biến cố loạn nhịp tim chậm và block nhĩ thất đã được ghi nhận trong quá trình lưu hành thuốc ở bệnh nhân dùng ticagrelor, chủ yếu ở bệnh nhân ACS, trong đó thiếu máu cơ tim cục bộ và các thuốc dùng đồng thời làm giảm nhịp tim hoặc ảnh hưởng đến dẫn truyền tim là những yếu tố gây nhiễu tiềm ẩn. Nên đánh giá nguyên nhân tiềm tàng như tình trạng lâm sàng của bệnh nhân và các thuốc sử dụng đồng thời trước khi điều chỉnh điều trị.

Khó thở

Trong các nghiên cứu lâm sàng, có khoảng 14% số bệnh nhân đã điều trị ticagrelor bị khó thở trong nghiên cứu PLATO và PEGASUS. Khó thở thường ở mức độ từ nhẹ đến trung bình và tự hồi phục trong quá trình điều trị tiếp tục nhưng đã dẫn đến ngừng thuốc ở bệnh nhân trong các nghiên cứu với tỷ lệ lần lượt là 0,9% (PLATO), 1% (THALES), và 4,3% (PEGASUS). Bệnh nhân hen suyễn/bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) có thể tăng nguy cơ bị khó thở khi dùng ticagrelor.

Triệu chứng khó thở đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng ticagrelor. Triệu chứng này thông thường ở mức độ từ nhẹ đến vừa và tự hồi phục mà không cần ngưng điều trị. Bệnh nhân hen suyễn/COPD tăng nguy cơ bị khó thở khi dùng ticagrelor. Phải thận trọng khi dùng ticagrelor cho bệnh nhân có tiền sử bị hen suyễn và/hoặc COPD. Cơ chế chưa được rõ. Nếu bệnh nhân báo cáo bị cơn khó thở mới, kéo dài hoặc nặng lên, phải theo dõi kỹ và nếu không chịu đựng được nữa, phải ngưng dùng ticagrelor.

Ngưng thở khi ngủ do thần kinh trung ương

Chứng ngưng thở khi ngủ do thần kinh trung ương bao gồm kiểu thở Cheyne-Stokes đã được ghi nhận ở bệnh nhân dùng ticagrelor trong quá trình lưu hành thuốc. Nếu nghi ngờ ngưng thở khi ngủ do thần kinh trung ương, cần xem xét đánh giá thêm về mặt lâm sàng.

Tăng creatinin

Nồng độ creatinin có thể tăng trong khi điều trị bằng ticagrelor. Cơ chế vẫn chưa rõ. Nên kiểm tra chức năng thận theo thực hành y khoa thường quy. Ở những bệnh nhân bị ACS, nên kiểm tra chức năng thận một tháng sau khi bắt đầu điều trị bằng ticagrelor, đặc biệt chú ý đến những bệnh nhân trên 75 tuổi, những bệnh nhân suy thận vừa/nặng và những bệnh nhân đang điều trị đồng thời với một thuốc chẹn thụ thể angiotensin (ARB).

Tăng acid uric

Tăng acid uric máu có thể xảy ra khi điều trị bằng ticagrelor. Thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử tăng acid uric máu hoặc bệnh gout. Để phòng ngừa, không nên sử dụng ticagrelor ở những bệnh nhân bị bệnh thận do acid uric.

Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP)

Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP) đã được báo cáo xảy ra với tần suất rất hiếm gặp khi sử dụng ticagrelor. Đặc trưng bởi triệu chứng giảm tiểu cầu, thiếu máu tán huyết vi mạch liên quan đến các bất thường về hệ thần kinh, rối loạn chức năng thận và sốt. TTP là một tình trạng có khả năng gây tử vong cần được điều trị kịp thời bao gồm cả điều trị lọc huyết tương.

Can thiệp vào các xét nghiệm chức năng tiểu cầu để chẩn đoán giảm tiểu cầu do heparin (HIT)

https://trungtamthuoc.com/

Trong các xét nghiệm hoạt hóa tiểu cầu do heparin (HIPA) được sử dụng để chẩn đoán HIT, kháng thể kháng yếu tố tiểu cầu 4/heparin chống kết tập tiểu cầu trong huyết thanh của bệnh nhân hoạt hóa tiểu cầu của người hiến khi có heparin.

Kết quả âm tính giả trong xét nghiệm chức năng tiểu cầu (có thể không giới hạn ở xét nghiệm HIPA) đối với HIT đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng ticagrelor. Điều này liên quan đến sự ức chế thụ thể $P2Y_{12}$ trên tiểu cầu của người hiến trong xét nghiệm bởi ticagrelor trong huyết thanh/huyết tương của bệnh nhân. Cần có thông tin về việc điều trị đồng thời với ticagrelor để giải thích các xét nghiệm chức năng tiểu cầu HIT.

Ở những bệnh nhân đã phát hiện HIT, nên đánh giá lợi ích/nguy cơ của việc tiếp tục điều trị bằng ticagrelor, cần cân nhắc cả tình trạng huyết khối của HIT và nguy cơ tăng xuất huyết khi điều trị đồng thời với thuốc chống đông máu và ticagrelor.

Khác

Dựa trên mối liên hệ quan sát được trong nghiên cứu PLATO giữa liều duy trì ASA và hiệu quả tương ứng của ticagrelor so sánh với clopidogrel, khuyến cáo không dùng đồng thời ticagrelor với liều duy trì cao ASA (> 300 mg).

Ngừng sử dụng thuốc

Việc ngừng đột ngột với bất kỳ liệu pháp chống kết tập tiểu cầu nào, kể cả ticagrelor, có thể làm tăng nguy cơ tử vong do tim mạch (CV), nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ do bệnh lý trước đó của bệnh nhân. Do đó, nên tránh ngừng thuốc đột ngột.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Chưa có hoặc có dữ liệu hạn chế về việc dùng ticagrelor cho phụ nữ có thai. Những nghiên cứu trên động vật đã chứng tỏ thuốc có độc tính trên hệ sinh sản. Khuyến cáo không dùng ticagrelor khi đang mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Các dữ liệu về độc tính/dược lực học trên động vật cho thấy ticagrelor và các chất chuyển hóa có hoạt tính được bài tiết qua sữa. Không loại trừ nguy cơ đối với trẻ sơ sinh/nhũ nhi. Cần quyết định liệu có nên ngưng cho con bú hoặc ngưng/tránh dùng ticagrelor khi cân nhắc kỹ giữa lợi ích cho con bú và lợi ích khi điều trị cho người mẹ.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Ticagrelor không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Đã có báo cáo xảy ra chóng mặt và lú lẫn trong khi điều trị với ticagrelor. Vì vậy, những bệnh nhân gặp phải các triệu chứng này nên thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

Tương tác thuốc

Ticagrelor cơ bản là một cơ chất của enzym CYP3A4 và ức chế yếu CYP3A4. Ticagrelor cũng là một cơ chất của P-glycoprotein (P-gp) và ức chế yếu P-gp và có thể gây tăng nồng độ và thời gian tiếp xúc các cơ chất P-gp.

Ảnh hưởng của các thuốc khác đến ticagrelor

Các chất ức chế CYP3A4

Các chất ức chế mạnh CYP3A4

Dùng đồng thời ketoconazol với ticagrelor làm tăng 2,4 lần C_{max} và 7,3 lần AUC của ticagrelor. Làm giảm 89% C_{max} và 56% AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính. Các chất ức chế mạnh CYP3A4 khác (clarithromycin, nefazodon, ritonavir và atazanavir) cũng có tác động tương tự và chống chỉ định dùng đồng thời với ticagrelor.

Các chất ức chế vừa CYP3A4

https://trungtamthuoc.com/

Dùng đồng thời diltiazem với ticagrelor làm tăng 69% C_{max} và 2,7 lần AUC của ticagrelor, làm giảm 38% C_{max} và không đổi AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính. Ticagrelor không ảnh hưởng đến nồng độ diltiazem trong máu. Các chất ức chế vừa CYP3A4 khác (ví dụ: amprenavir, aprepitant, erythromycin và fluconazol) cũng dự kiến có tác động tương tự và được dùng đồng thời với ticagrelor.

Đã có ghi nhận nồng độ ticagrelor tăng gấp 2 lần sau khi tiêu thụ một lượng lớn nước ép bưởi chùm hàng ngày (3 x 200 ml). Mức độ nghiêm trọng của sự gia tăng nồng độ này được cho là không liên quan trên lâm sàng ở hầu hết bệnh nhân.

Các chất cảm ứng CYP3A

Dùng đồng thời rifampicin với ticagrelor làm giảm 73% C_{max} và 86% AUC của ticagrelor. Không đổi C_{max} và giảm 46% AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính. Các chất cảm ứng CYP3A khác (ví dụ: dexamethason, phenytoin, carbamazepin và phenobarbital) cũng làm giảm nồng độ và thời gian tiếp xúc với ticagrelor. Dùng đồng thời với chất cảm ứng CYP3A mạnh có thể làm giảm mức tiếp xúc và hiệu quả của ticagrelor, do đó, không khuyến cáo sử dụng đồng thời các thuốc này với ticagrelor.

Cyclosporin (chất ức chế P-gp và CYP3A)

Dùng đồng thời cyclosporin (600 mg) với ticagrelor làm tăng nồng độ tối đa của ticagrelor (C_{max}) gấp 2,3 lần và diện tích dưới đường cong (AUC) gấp 2,8 lần. Chất chuyển hóa có hoạt tính tăng 32% diện tích dưới đường cong (AUC) và giảm 15% nồng độ tối đa khi có sự hiện diện của cyclosporin. Chưa có dữ liệu về việc sử dụng đồng thời ticagrelor với các thuốc khác có tác dụng ức chế P-glycoprotein (P-gp) mạnh và ức chế CYP3A4 trung bình (như verapamil, quinidin), cũng có thể gây tăng nồng độ và thời gian tiếp xúc của ticagrelor. Nếu không thể tránh dùng chung với các thuốc này, cần thận trọng khi dùng.

Những chất khác

Các nghiên cứu tương tác dược lý trên lâm sàng chứng minh dùng đồng thời ticagrelor với heparin, enoxaparin và ASA hoặc desmopressin không ảnh hưởng đến dược động học của ticagrelor hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính hoặc sự kết tập tiểu cầu kích thích bởi ADP so với ticagrelor riêng lẻ. Nếu có chỉ định lâm sàng, thận trọng khi kết hợp các thuốc làm biến đổi quá trình đông máu với ticagrelor.

Đối với những bệnh nhân bị ACS đang được điều trị với morphin có thể làm giảm hoặc trì hoãn nồng độ tiếp xúc với các chất ức chế $P2Y_{12}$ bao gồm ticagrelor và chất chuyển hóa có hoạt tính dạng uống (giảm 35% nồng độ tiếp xúc với ticagrelor). Tương tác này có thể liên quan đến giảm nhu động đường tiêu hóa và xảy ra với các thuốc nhóm opioid khác. Chưa biết mối liên quan về mặt lâm sàng, nhưng dữ liệu cho thấy khả năng làm giảm hiệu quả ticagrelor ở bệnh nhân dùng đồng thời ticagrelor và morphin. ở những bệnh nhân bị ACS đang điều trị với morphin và cần phải sử dụng thuốc ức chế $P2Y_{12}$ nhanh, có thể cân nhắc sử dụng thuốc ức chế $P2Y_{12}$ dạng tiêm tĩnh mạch.

<u>Ảnh hưởng của ticagrelor đến các thuốc khác</u>

Thuốc chuyển hóa bởi enzym CYP3A4

Simvastatin

Dùng đồng thời ticagrelor với simvastatin làm tăng 81% C_{max} và 56% AUC của simvastatin, làm tăng 64% C_{max} và 52% AUC của simvastatin acid, ở một vài cá thể có thể tăng lên 2 đến 3 lần. Dùng đồng thời ticagrelor với liều simvastatin vượt quá 40 mg mỗi ngày có thể gây ra các tác dụng không mong muốn của simvastatin và cần cân nhắc với lợi ích tiềm năng. Simvastatin không ảnh hưởng đến nồng độ ticagrelor trong huyết tương. Ticagrelor cũng có tác động tương tự đối với lovastatin. Không khuyến cáo dùng chung ticagrelor với simvastatin và lovastatin liều cao hơn 40 mg.

Atorvastatin

https://trungtamthuoc.com/

Dùng đồng thời atorvastatin và ticagrelor làm tăng 23% C_{max} và 36% AUC của acid atorvastatin. Các mức tăng AUC và C_{max} tương tự cũng ghi nhận được ở tất cả các chất chuyển hóa acid atorvastatin. Sự gia tăng này không có ý nghĩa lâm sàng.

Không loại trừ ảnh hưởng tương tự của ticagrelor đến những statin khác cùng chuyển hóa qua enzym CYP3A4. Bệnh nhân trong nghiên cứu PLATO dùng nhiều loại statin khác nhau, nhưng không có quan ngại về tính an toàn của statin trên 93% cá thể dùng những thuốc này.

Ticagrelor là một chất ức chế nhẹ CYP3A4. Không khuyến cáo dùng đồng thời ticagrelor và các cơ chất CYP3A4 có chỉ số trị liệu hẹp (như là cisaprid và các alkaloid cựa lúa mạch) vì ticagrelor có thể gây tăng mức tiếp xúc với những thuốc này.

Các cơ chất của P-glycoprotein (P-gp) (bao gồm digoxin, cyclosporine)

Dùng đồng thời với ticagrelor làm tăng 75% C_{max} và 28% AUC của digoxin. Nồng độ đáy trung bình của digoxin tăng 30% khi dùng chung với ticagrelor, ở vài cá thể có thể tăng tối đa lên gấp đôi. Sự có mặt digoxin không làm ảnh hưởng đến C_{max} và AUC của ticagrelor và các chất chuyển hóa có hoạt tính. Do đó, khuyến cáo nên theo dõi kỹ lâm sàng và/hoặc cận lâm sàng khi dùng đồng thời ticagrelor với các thuốc có cửa sổ trị liệu hẹp phụ thuộc P-gp như digoxin. Ticagrelor không ảnh hưởng nồng độ cyclosporin trong máu. Tác động của ticagrelor trên các cơ chất của P-gp chưa được nghiên cứu.

Các thuốc chuyển hóa qua enzym CYP2C9

Dùng đồng thời ticagrelor với tolbutamid không làm thay đổi nồng độ cả hai thuốc trong huyết tương, cho thấy ticagrelor không phải là chất ức chế CYP2C9 và rất có thể không làm thay đổi sự chuyển hóa của các thuốc qua enzym CYP2C9 như warfarin và tolbutamid.

Thuốc tránh thai đường uống

Dùng đồng thời ticagrelor và levonorgrestrel và ethinyl estradiol làm tăng khoảng 20% mức tiếp xúc của ethinyl estradiol nhưng không làm thay đổi dược động học của levonorgrestrel. Trên lâm sàng, không ảnh hưởng hiệu quả của thuốc tránh thai đường uống khi dùng đồng thời levonorgrestrel và ethinyl estradiol với ticagrelor.

Các thuốc gây nhịp tim chậm

Do có ghi nhận các trường hợp ngưng thất và nhịp tim chậm hầu như không triệu chứng, nên thận trọng khi dùng đồng thời ticagrelor với thuốc gây nhịp tim chậm. Tuy nhiên không có bằng chứng về các tác dụng không mong muốn đáng kể trên lâm sàng được ghi nhận trong nghiên cứu PLATO sau khi dùng đồng thời với một hoặc nhiều thuốc gây nhịp tim chậm (ví dụ, 96% ca dùng chẹn beta, 33% ca dùng chẹn kênh calci diltiazem và verapamil và 4% ca dùng digoxin).

Các liệu pháp phối hợp thuốc khác

Trong nghiên cứu PLATO, ticagrelor thường được phối hợp với ASA, thuốc ức chế bơm proton, statin, chẹn beta, thuốc ức chế men chuyển angiotensin và thuốc ức chế thụ thể angiotensin khi cần dùng chung dài hạn và cũng được phối hợp với heparin, heparin trọng lượng phân tử thấp và chất ức chế GpIIb/IIIa tiêm tĩnh mạch dùng ngắn hạn. Không quan sát thấy bằng chứng về các tương tác bất lợi đáng kể trên lâm sàng với những thuốc này.

Dùng đồng thời ticagrelor với heparin, enoxaparin hoặc desmopressin không ảnh hưởng đến thời gian kích hoạt thromboplastin bán phần, thời gian kích hoạt đông máu hoặc phép phân tích yếu tố Xa. Tuy nhiên, do các tương tác dược lực có thể xảy ra, nên thận trọng khi kết hợp ticagrelor với các thuốc biến đổi sự đông máu.

Đã có báo cáo các trường hợp chảy máu trong da bất thường với các thuốc tái hấp thu chọn lọc serotonin (SSRI) (ví dụ: paroxetin, sertralin và citalopram), nên thận trọng khi dùng SSRI với ticagrelor do có thể gây tăng nguy cơ chảy máu.

Tương kỵ

Không áp dụng.

https://trungtamthuoc.com/

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các tác dụng không mong muốn thường được báo cáo ở bệnh nhân dùng ticagrelor là chảy máu và khó thở.

Các tác dụng không mong muốn sau đây được báo cáo với các tần suất tương ứng: *Rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1.000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10.000 ≤ ADR < 1/1.000), rất hiếm gặp (ADR < 1/10.000) và không biết (tần suất không thể được ước tính từ dữ liệu có sẵn).*

Hệ thống cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
U lành tính, ác tính và chưa xác định (bao gồm cả u nang và polyp)	*Ít gặp*	Xuất huyết tại khối u (ví dụ như xuất huyết do ung thư bàng quang, ung thư dạ dày, ung thư đại tràng)
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	*Rất thường gặp*	Rối loạn xuất huyết (ví dụ như tăng nguy cơ bầm tím, khối máu tụ tự phát, xuất huyết nội tạng)
	Không biết	Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP)
Rối loạn hệ miễn dịch	*Ít gặp*	Quá mẫn bao gồm phù mạch
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	*Rất thường gặp*	Tăng acid uric máu
	Thường gặp	Bệnh gout
Rối loạn tâm thần	*Ít gặp*	Lú lẫn
Rối loạn hệ thần kinh	*Thường gặp*	Chóng mặt, ngất, đau đầu
	Ít gặp	Xuất huyết nội sọ (ví dụ xuất huyết nội sọ tự phát, do phẫu thuật hay chấn thương)
Rối loạn về mắt	*Ít gặp*	Xuất huyết mắt (ví dụ như xuất huyết kết mạc, võng mạc, nội nhãn cầu)
Rối loạn tai và tiền đình, ốc tai	*Thường gặp*	Chóng mặt
	Ít gặp	Xuất huyết tai
Rối loạn tim	*Không biết*	Nhịp chậm, block nhĩ thất
Rối loạn mạch máu	*Thường gặp*	Hạ huyết áp
Rối loạn hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất	*Rất thường gặp*	Khó thở
	Thường gặp	Xuất huyết hệ hô hấp (ví dụ như chảy máu cam, ho ra máu)
Rối loạn tiêu hóa	*Thường gặp*	Xuất huyết tiêu hóa (ví dụ như chảy máu chân răng, xuất huyết trực tràng, xuất huyết loét dạ dày), tiêu chảy, buồn nôn, khó tiêu, táo bón
	Ít gặp	Xuất huyết sau màng bụng
Rối loạn da và mô dưới da	*Thường gặp*	Xuất huyết dưới da hoặc trong da (ví dụ như vết bầm máu, xuất huyết da, đốm xuất huyết), phát ban, ngứa
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	*Ít gặp*	Xuất huyết cơ

https://trungtamthuoc.com/

Rối loạn thận và tiết niệu	*Thường gặp*	Xuất huyết đường niệu (ví dụ như đi tiểu ra máu, viêm bàng quang xuất huyết)
Rối loạn hệ sinh sản	*Không biết*	Xuất huyết hệ sinh sản (ví dụ như xuất huyết âm đạo, rong kinh, rong kinh sau mãn kinh)
Xét nghiệm	*Thường gặp*	Tăng creatinin máu
Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng sau thủ thuật	*Thường gặp*	Xuất huyết sau thủ thuật, xuất huyết vùng chấn thương (giập, chấn thương tụ máu, xuất huyết do chấn thương)

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều

Ticagrelor được dung nạp tốt khi dùng các liều đơn lên đến 900 mg. Độc tính trên hệ tiêu hóa bị giới hạn theo liều trong một nghiên cứu đơn tăng dần liều dùng. Các tác dụng không mong muốn có ý nghĩa về mặt lâm sàng có thể xuất hiện khi dùng quá liều bao gồm khó thở và ngưng thất.

Cách xử trí

Khi bị quá liều, nên ghi nhận những tác dụng không mong muốn có thể xảy ra và cần theo dõi điện tâm đồ (ECG).

Hiện nay chưa có thuốc giải độc để đảo ngược tác động của ticagrelor và không thể phân tách ticagrelor. Xử trí khi quá liều nên tuân theo thực hành y khoa chuẩn. Ảnh hưởng của việc dùng quá liều ticagrelor làm kéo dài thời gian chảy máu liên quan đến ức chế tiểu cầu. Truyền tiểu cầu không có ý nghĩa lâm sàng ở bệnh nhân xuất huyết. Nếu có xuất huyết, nên tiến hành các biện pháp hỗ trợ thích hợp.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

Dược lực học

Nhóm dược lý: Ức chế kết tập tiểu cầu không bao gồm heparin

Mã ATC: B01AC24

Cơ chế tác động

Ticagrelor một thành phần của nhóm hóa học cyclopentyltriazolopyrimidin (CPTP), một chất đối kháng thụ thể $P2Y_{12}$, chọn lọc và tương tác thuận nghịch, ngăn cản quá trình hoạt hóa và kết tập tiểu cầu phụ thuộc $P2Y_{12}$ qua trung gian ADP adenosin diphosphat. Ticagrelor không ngăn cản gắn kết với ADP, nhưng khi gắn với thụ thể $P2Y_{12}$ sẽ ngăn chặn việc dẫn truyền tín hiệu cảm ứng ADP. Vì tiểu cầu tham gia vào quá trình khởi phát và/hoặc phát triển các biến chứng huyết khối của bệnh xơ vữa động mạch, việc ức chế chức năng tiểu cầu đã được chứng minh là làm giảm nguy cơ tai biến tim mạch như tử vong, nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ.

Ticagrelor cũng làm tăng nồng độ adenosin nội sinh tại chỗ bằng cách ức chế chất vận chuyển cân bằng nucleosid-1 (ENT-1).

Ticagrelor đã được ghi nhận là làm tăng tác động cảm ứng adenosin sau đây ở người khỏe mạnh và bệnh nhân ACS: giãn mạch (xác định bằng cách tăng lưu lượng máu mạch vành ở người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân ACS, đau đầu), ức chế chức năng tiểu cầu (máu toàn phần của người khi quan sát trong phòng thí nghiệm) và khó thở. Tuy nhiên, mối liên hệ giữa các ca ghi nhận tăng adenosin và kết quả lâm sàng (ví dụ: tỷ lệ mắc bệnh - tử vong) chưa được làm sáng tỏ rõ ràng.

Tác động dược lực học

Khởi phát tác động

Trên những bệnh nhân bị bệnh động mạch vành ổn định sử dụng ASA, ticagrelor cho thấy khởi phát nhanh tác động dược lý với khả năng ức chế kết tập tiểu cầu (IPA) trung bình ở nhóm dùng

https://trungtamthuoc.com/

ticagrelor sau 0,5 giờ sử dụng liều duy nhất 180 mg vào khoảng 41%, hiệu quả ức chế kết tập tiểu cầu (IPA) tối đa là 89% sau khi dùng thuốc 2 - 4 giờ và duy trì tiếp 2 - 8 giờ. 90% bệnh nhân có mức độ ức chế kết tập tiểu cầu (IPA) cuối cùng là > 70% sau hai giờ dùng thuốc.

Tác động tồn dư

Nếu có kế hoạch phẫu thuật bắc cầu mạch vành, có tăng nguy cơ xuất huyết so với clopidogrel nếu ngưng dùng ticagrelor chưa đủ 96 giờ trước khi tiến hành phẫu thuật.

Dữ liệu về chuyển đổi thuốc

Việc chuyển từ clopidogrel sang dùng ticagrelor làm tăng 26,4% sự ức chế kết tập tiểu cầu (IPA) và chuyển từ ticagrelor sang dùng clopidogrel làm giảm 24,5% sự ức chế kết tập tiểu cầu (IPA). Bệnh nhân có thể chuyển từ clopidogrel sang dùng ticagrelor mà không bị gián đoạn hiệu quả kháng tiểu cầu.

Dược động học

Ticagrelor cho thấy dược động học tuyến tính. Nồng độ và thời gian tiếp xúc với ticagrelor và chất chuyển hóa có hoạt tính (AR-C124910XX) tỷ lệ theo liều lên đến khoảng 1.260 mg.

Hấp thu

Ticagrelor hấp thu nhanh với T_{max} trung bình khoảng 1,5 giờ. Chất chuyển hóa chính tuần hoàn trong máu AR-C124910XX (cũng có hoạt tính) từ ticagrelor được tạo thành nhanh với T_{max} trung bình khoảng 2,5 giờ. Sau khi uống 90 mg ticagrelor lúc đói, nồng độ đỉnh C_{max} đạt 529 ng/ml và diện tích dưới đường cong AUC là 3.451 ng*h/ml. Tỷ lệ chuyển hóa là 0,28 đối với nồng độ đỉnh C_{max} và 0,42 đối với diện tích dưới đường cong AUC.

Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình của ticagrelor ước lượng khoảng 36%. Tiêu thụ một bữa ăn giàu chất béo làm tăng 21% diện tích dưới đường cong AUC của ticagrelor và giảm 22% nồng độ đỉnh C_{max} của chất chuyển hóa có hoạt tính nhưng không ảnh hưởng đến nồng độ đỉnh C_{max} của ticagrelor hoặc diện tích dưới đường cong AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính. Những sự thay đổi nhỏ này được xem là ít có ý nghĩa lâm sàng, do đó, ticagrelor có thể sử dụng cùng hoặc không cùng với thức ăn. Ticagrelor cũng như chất chuyển hóa có hoạt tính là những cơ chất của P-gp.

Ticagrelor dưới dạng viên bị nghiền rồi phân tán trong nước, được uống hoặc dùng qua ống thông dạ dày, có sinh khả dụng có thể so sánh được với dạng viên nguyên vẹn về các chỉ số AUC và C_{max}, của ticagrelor và các chất chuyển hóa có hoạt tính. Nồng độ khởi đầu (0,5 và 1 giờ sau khi uống) của viên bị nghiền rồi phân tán trong nước cao hơn so với viên nguyên vẹn, với số liệu về nồng độ hầu như giống hệt sau đó (sau 2 - 48 giờ).

Phân bố

Thể tích phân bố ở trạng thái hằng định của ticagrelor là 87,5 lít. Ticagrelor và chất chuyển hóa có hoạt tính liên kết cao với protein huyết tương (>99,0%).

Chuyển hóa

CYP3A4 là enzym chính chịu trách nhiệm chuyển hóa ticagrelor và hình thành chất chuyển hóa có hoạt tính và sự tương tác với các cơ chất khác của enzym CYP3A có thể đi từ hoạt hóa đến ức chế. Chất chuyển hóa chính của ticagrelor là AR-C124910XX, chất này cũng có hoạt tính khi nghiên cứu *in vitro* gắn kết với thụ thể $P2Y_{12}$ ADP của tiểu cầu. Thời gian và nồng độ tiếp xúc với chất chuyển hóa có hoạt tính bằng khoảng 30 - 40% thời gian và nồng độ tiếp xúc với ticagrelor.

Thải trừ

Đường thải trừ chính của ticagrelor thông qua chuyển hóa ở gan. Khi uống ticagrelor được đánh dấu phóng xạ, hoạt tính phóng xạ được hoàn hồi trung bình khoảng 84% (57,8% ở phân, 26,5% ở nước tiểu). Sự hoàn hồi ticagrelor và chất chuyển hóa có hoạt tính trong nước tiểu đều thấp hơn 1% so với liều dùng. Đường thải trừ chính của chất chuyển hóa có hoạt tính rất có thể qua đường mật. $T_{1/2}$ trung bình khoảng 7 giờ đối với ticagrelor và 8,5 giờ đối với chất chuyển hóa có hoạt tính.

Các nhóm dân số đặc biệt

https://trungtamthuoc.com/

Người cao tuổi

Quan sát thấy nồng độ và thời gian tiếp xúc với ticagrelor (khoảng 25% đối với cả C_{max} và AUC) và chất chuyển hóa có hoạt tính ở những bệnh nhân cao tuổi (> 75 tuổi) bị hội chứng mạch vành cấp cao hơn so với nhóm bệnh nhân trẻ hơn theo phân tích dược động học trên các cá thể nghiên cứu. Sự khác biệt này không có ý nghĩa lâm sàng.

Trẻ em

Dữ liệu trên trẻ em bị bệnh hồng cầu hình liềm còn hạn chế.

Trong nghiên cứu HESTIA 3, bệnh nhi từ 2 tuổi đến dưới 18 tuổi có cân nặng ≥ 12 đến ≤ 24 kg, > 24 kg đến ≤ 48 kg, và > 48 kg, được dùng ticagrelor dưới dạng viên nén phân tán 15 mg dành cho trẻ em với liều tương ứng là 15, 30, 45 mg x 2 lần/ngày. Dựa trên phân tích dược động học trên nhóm đối tượng này, AUC trung bình nằm trong khoảng từ 1095 ng*giờ/ml đến 1458 ng*giờ/ml và C_{max} trung bình khoảng từ 143 ng/ml đến 206 ng/ml ở trạng thái ổn định.

Giới tính

Quan sát thấy nồng độ và thời gian tiếp xúc với ticagrelor và chất chuyển hóa có hoạt tính ở phụ nữ cao hơn nam giới. Sự khác biệt này không có ý nghĩa lâm sàng.

Bệnh nhân suy thận

Nồng độ và thời gian tiếp xúc với ticagrelor thấp hơn khoảng 20% và nồng độ tiếp xúc các chất chuyển hóa có hoạt tính cao hơn khoảng 17% ở những bệnh nhân bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30ml/phút) so với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

Ở những bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối chạy thận nhân tạo, AUC và C_{max} của ticagrelor 90 mg dùng mỗi ngày không thẩm tách cao hơn 38% và 51% so với những người có chức năng thận bình thường. Sự gia tăng tiếp xúc tương tự cũng được quan sát thấy khi dùng ticagrelor ngay trước khi lọc máu (lần lượt là AUC 49% và C_{max} 61%) cho thấy ticagrelor không thể thẩm tách được. Sự tiếp xúc của chất chuyển hóa có hoạt tính tăng ở mức độ thấp hơn (AUC 13 - 14% và C_{max} 17 - 36%). Tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu (IPA) của ticagrelor không phụ thuộc vào lọc máu ở bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối và tương tự ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

Bệnh nhân suy gan

C_{max} và AUC của ticagrelor ở những bệnh nhân suy gan nhẹ cao hơn lần lượt là 12% và 23% so với những người khỏe mạnh bình thường. Tuy nhiên, tác động ức chế kết tập tiểu cầu của ticagrelor tương tự giữa hai nhóm nghiên cứu. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ. Ticagrelor chưa được nghiên cứu trên những bệnh nhân bị suy gan nặng và không có thông tin về dược động học ở bệnh nhân suy gan trung bình. Ở bệnh nhân có một hoặc nhiều xét nghiệm chức năng gan tăng trung bình hay nghiêm trọng so với mức cơ bản, nồng độ ticagrelor trong huyết tương gần mức trung bình hoặc hơi tăng nhẹ so với các đối tượng không có tăng mức cơ bản. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan trung bình.

Chủng tộc

Bệnh nhân có nguồn gốc châu Á có sinh khả dụng trung bình cao hơn 39% so với nhóm bệnh nhân da trắng. Bệnh nhân da đen có sinh khả dụng của tigagrelor thấp hơn 18% so với bệnh nhân da trắng. Theo các nghiên cứu dược lý lâm sàng, nồng độ và thời gian tiếp xúc (C_{max} và AUC) của ticagrelor ở bệnh nhân Nhật Bản cao hơn khoảng 40% (20% sau khi điều chỉnh trọng lượng cơ thể) so với người da trắng. C_{max} và AUC ở bệnh nhân có nguồn gốc Tây Ban Nha hoặc Latinh cũng tương tự như bệnh nhân da trắng.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 2 vỉ, 3 vỉ, 5 vỉ, 10 vỉ x 10 viên

Hộp 1 chai 30 viên, 60 viên, 100 viên

BẢO QUẢN: Nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

https://trungtamthuoc.com/

TIÊU CHUẨN: TCCS.

Cơ sở sản xuất

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM AN THIÊN

Lô C16, Đường Số 9, KCN Hiệp Phước, Xã Hiệp Phước, Huyện Nhà Bè, TP Hồ Chí Minh

TP. Hồ Chí Minh, ngày 06 tháng 06 năm 2025

Giám Đốc Nhà Máy

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM AN THIÊN

DS. Nguyễn Hoàng Phương Thảo