https://trungtamthuoc.com/

Apimed PHARMA	*PHẦN I:*	**TÀI LIỆU HÀNH CHÍNH**	Trang: 1/ 12
	5.	**TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG**	
Viên nén bao phim APICAGLOR 60			

Ngày 09 tháng 08 năm 2023

Cơ sở đăng ký và sản xuất thuốc

Tổng Giám Đốc

M.S.D.N: 0313048183-C.T.C.P
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC APIMED
QUẬN 11 - T.P HỒ CHÍ MINH

Ds. Phạm Bảo Anh

016

https://trungtamthuoc.com/

Hướng dẫn sử dụng thuốc

Rx Viên nén bao phim APICAGLOR

Rx Viên nén bao phim APICAGLOR 60

Rx Viên nén bao phim APICAGLOR 90

"Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng"

"Để xa tầm tay trẻ em"

"Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc"

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC, DẠNG BÀO CHẾ

1. Viên nén bao phim APICAGLOR 60

- Thành phần dược chất:

  Ticagrelor ..... 60 mg

- Thành phần tá dược: Mannitol 160C, calcium hydrogen phosphate dihydrate, sodium starch glycolate, hypromellose 6cPs, polysorbate 80, talc, magnesium stearate, vivacoat white, oxyd sắt vàng ..... vừa đủ 1 viên.

❖ **Dạng bào chế:** Viên nén tròn, bao phim màu vàng, hai mặt trơn.

2. Viên nén bao phim APICAGLOR 90

- Thành phần dược chất:

  Ticagrelor ..... 90 mg

- Thành phần tá dược: Mannitol 160C, calcium hydrogen phosphate dihydrate, sodium starch glycolate, hypromellose 6cPs, polysorbate 80, talc, magnesium stearate, vivacoat white, oxyd sắt vàng ..... vừa đủ 1 viên.

❖ **Dạng bào chế:** Viên nén tròn, bao phim màu vàng, một mặt trơn, một mặt có vạch ngang.

CHỈ ĐỊNH

APICAGLOR, dùng phối hợp với acid acetylsalicylic (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 (ACS) hoặc có tiền sử nhồi máu cơ tim (MI) và có nguy cơ cao bị các biến cố huyết khối động mạch.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

- **Cách dùng:** Dùng đường uống, có thể uống 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 và 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.

- **Liều lượng:** Liều dùng theo chỉ dẫn của bác sĩ.

  Liều khuyến cáo thông thường cho người lớn:

  Bệnh nhân dùng APICAGLOR nên dùng phối hợp acid acetylsalicylic với liều duy trì hằng ngày là 75 – 150 mg, trừ khi có chống chỉ định cụ thể.

- **Hội chứng mạch vành cấp**

  Ticagrelor nên được khởi đầu điều trị với một liều nạp 180 mg (2 viên APICAGLOR 90 hoặc 3 viên APICAGLOR 60) và sau đó duy trì với liều 90 mg/ lần, 2 lần/ ngày.

https://trungtamthuoc.com/

Liều dùng ticagrelor 90 mg/ lần, 2 lần/ ngày được khuyến cáo dùng đến 12 tháng ở bệnh nhân bị Hội chứng mạch vành cấp, trừ khi có chỉ định lâm sàng ngừng dùng thuốc.

- **Tiền sử nhồi máu cơ tim**

- Liều dùng khuyến cáo khi điều trị kéo dài cho bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim ít nhất 1 năm và có nguy cơ cao xuất hiện biến cố xơ vữa động mạch: 60 mg/ lần x 2 lần/ ngày.(# 1 viên APICAGLOR 60/ lần x 2 lần/ ngày)

- Điều trị có thể bắt đầu sau khi đã điều trị 1 năm với ticagrelor 90 mg hoặc thuốc ức chế thụ thể adenosin diphosphat (ADP) khác ở bệnh nhân ACS có nguy cơ cao xơ vữa động mạch. Điều trị có thể bắt đầu tối đa 2 năm sau nhồi máu cơ tim hoặc 1 năm sau khi ngừng thuốc ức chế thụ thể ADP trước đó. Hạn chế dữ liệu về an toàn và hiệu quả của Ticagrelor khi điều trị kéo dài quá 3 năm.

- Nếu cần điều trị ngắt quãng, liều đầu tiên của APICAGLOR nên bắt đầu sau 24 giờ sau liều cuối cùng của thuốc kháng tiểu cầu trước đó.

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

<u>Các đối tượng đặc biệt:</u>

- *Người cao tuổi:* Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi.

- *Bệnh nhân suy thận:* Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận. Chưa có thông tin liên quan đến điều trị ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo, do đó không khuyến cáo dùng ticagrelor trên những bệnh nhân này.

- *Bệnh nhân 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:* Độ an toàn và hiệu quả khi dùng ticagrelor cho trẻ em dưới 18 tuổi chưa được chứng minh.

Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Mẫn cảm với ticagrelor hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

- Đang bị chảy máu do bệnh lý.

- Tiền sử bị chảy máu trong sọ.

- Suy gan nặng.

- Không dùng đồng thời ticagrelor với chất ức chế mạnh CYP3A4 (như 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:**

Nên cân bằng việc sử dụng ticagrelor ở bệnh nhân đã biết bị tăng nguy cơ chảy máu với lợi ích phòng ngừa các biến cố huyết khối do xơ vữa động mạch. Nếu được chỉ định trên lâm sàng, nên lưu ý khi dùng ticagrelor ở những nhóm bệnh nhân sau đây:

· Bệnh nhân có xu hướng bị chảy máu (ví dụ do chấn thương gần đây, phẫu thuật gần đây, rối loạn đông máu, đang hoặc vừa bị chảy máu đường tiêu hóa). Ticagrelor chống chỉ định ở bệnh nhân đang bị chảy máu do bệnh lý, có tiền sử chảy máu trong sọ, và bệnh nhân suy gan nặng.

https://trungtamthuoc.com/

· Bệnh nhân dùng chung các thuốc làm tăng nguy cơ chảy máu (như thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs), thuốc chống đông máu đường uống và/ hoặc các thuốc tiêu sợi huyết) trong vòng 24 giờ trước khi dùng ticagrelor.

Chưa có dữ liệu ở bệnh nhân dùng ticagrelor liên quan tới lợi ích cầm máu khi truyền tiểu cầu; sự tuần hoàn ticagrelor trong máu có thể ức chế các tiểu cầu được truyền vào. Vì dùng đồng thời ticagrelor với desmopressin không làm giảm thời gian chảy máu, desmopressin rất có thể không ảnh hưởng đến kiểm soát các biến cố do chảy máu trên lâm sàng.

Điều trị bằng thuốc chống tiêu sợi huyết (acid aminocaproic hoặc acid tranexamic) 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.

- **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 nghiên cứu PLATO trên phân nhóm bệnh nhân phẫu thuật bắc cầu mạch vành (CABG), ticagrelor gây chảy máu nhiều hơn clopidogrel khi ngưng điều trị 1 ngày trước khi phẫu thuật nhưng có cùng tỷ lệ gây chảy máu nặng so với clopidogrel sau khi ngưng thuốc trên 2 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 7 ngày trước khi phẫu thuật.

- **Bệnh nhân trước đây bị đột quỵ do thiếu máu cục bộ:**

Bệnh nhân bị Hội chứng mạch vành cấp có tiền sử đột quỵ do thiếu máu cục bộ có thể được điều trị bằng ticagrelor cho đến 12 tháng (trong nghiên cứu PLATO). Nghiên cứu PEGASUS không bao gồm bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim mà trước đây bị đột quỵ do thiếu máu cục bộ. Do không có dữ liệu nên không khuyến cáo điều trị hơn 1 năm ở những bệnh nhân này.

- **Suy gan**

Chống chỉ định dùng ticagrelor ở bệnh nhân suy gan nặng. Kinh nghiệm sử dụng ở bệnh nhân suy gan trung bình còn hạn chế, vì thế, nên thận trọng khi sử dụng ở các bệnh nhân này.

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

Dựa vào quan sát mô tả hầu hết các trường hợp ngưng thất không triệu chứng trong một nghiên cứu lâm sàng trước đây, những bệnh nhân có nguy cơ cao bị biến cố chậm nhịp tim (như bệnh nhân bị hội chứng suy nút xoang không được đặt máy tạo nhịp, blốc 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 đó, vì kinh nghiệm lâm sàng hạn chế, nên thận trọng khi dùng ticagrelor cho những bệnh nhân này.

Thêm vào đó, nên thận trọng khi dùng ticagrelor chung với các thuốc làm chậm nhịp tim. Tuy nhiên không có bằng chứng ghi nhận các phản ứng ngoại ý đáng kể trên lâm sàng trong thử nghiệm PLATO sau khi dùng chung với một hoặc nhiều thuốc làm chậm nhịp tim (ví dụ, 96% ca dùng chẹn bêta, 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 sung huyết 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 ngoại ý nào liên quan đến sự mất cân bằng này (bao gồm ngất hoặc đặt máy tạo nhịp) trong dân số bệnh nhân này.

- **Khó thở:**

Khó thở được ghi nhận ở các bệnh nhân điều trị với ticagrelor. Triệu chứng này thông thường ở mức độ từ nhẹ đến trung bình và tự hồi phục mà không cần ngưng điều trị. Bệnh nhân hen suyễn/bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) có thể tăng nguy cơ bị khó thở khi dùng ticagrelor.

https://trungtamthuoc.com/

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 dung nạp được nữa, phải ngưng dùng ticagrelor.

- **Tăng creatinin**

Nồng độ creatinin có thể tăng khi điều trị với ticagrelor. Cơ chế chưa được rõ. Nên kiểm tra chức năng thận theo thực hành y khoa thường quy. Ở bệnh nhân bị Hội chứng mạch vành cấp, nên kiểm tra chức năng thận sau một tháng sau khi khởi đầu điều trị với ticagrelor và sau đó căn cứ vào thực hành y khoa thường quy, lưu ý đặc biệt đến bệnh nhân > 75 tuổi, 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**

Có thể tăng acid uric huyết trong quá trình điều trị với ticagrelor.

Nên thận trọng khi dùng ticagrelor cho bệnh nhân có tiền sử tăng acid uric máu hoặc bệnh gút. Để đề phòng, không nên sử dụng ticagrelor cho bệnh nhân bị bệnh thận do acid uric.

- **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 (> 300mg).

- **Ngừng sử dụng thuốc:**

Việc đột ngột ngưng bất kỳ liệu pháp kháng tiểu cầu, bao gồm cả ticagrelor, có thể dẫn đến tăng nguy cơ tim mạch (CV), tử vong hoặc nhồi máu cơ tim do các bệnh lý sẵn có của bệnh nhân. Do đó, tránh đột ngột ngừng điều trị.

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

Phụ nữ đang trong độ tuổi sinh đẻ nên dùng các biện pháp tránh thai thích hợp suốt thời gian dùng APICAGLOR

- **Thời kỳ mang thai:** Chưa có hoặc còn giới hạn dữ liệu về việc dùng ticagrelor cho phụ nữ có thai. Những nghiên cứu trên động vật đã chứng tỏ thuốc có độc tính trên sinh sản. Khuyến cáo không dùng APICAGLOR khi đang mang thai.

- **Thời kỳ cho con bú:** Các dữ liệu về độc tính/ dược lực học trên súc 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 có nên ngừng cho con bú hoặc ngưng/ tránh dùng APICAGLOR khi cân nhắc kỹ giữa lợi ích cho con bú và lợi ích khi điều trị cho mẹ.

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

APICAGLOR không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Đã có báo cáo chóng mặt và nhầm lẫn trong quá trình điều trị với ticagrelor. Vì thế, bệnh nhân đã từng bị chóng mặt và nhầm lẫn nên cẩn thận khi lái xe hay vận hành máy móc.

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 các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 với ticagrelor (xem phần *Chống chỉ định*).

https://trungtamthuoc.com/

- Các chất ức chế vừa CYP3A4: 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 hằng 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% Cmax và 86% AUC của ticagrelor. Không đổi Cmax 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 ticagrelor với chất cảm ứng CYP3A mạnh có thể làm giảm mức tiếp xúc và hiệu quả của ticagrelor vì vậy không khuyến khích dùng 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 (Cmax) 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 hoạt chất 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.

Ảnh hưởng của ticagrelor lên các thuốc khác

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 acid simvastatin 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 phản ứng ngoại ý 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 (xem phần *Cảnh báo và thận trọng*).
- *Atorvastatin* - 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-gp (bao gồm digoxin, cyclosporin)

https://trungtamthuoc.com/

- Dùng đồng thời với ticagrelor làm tăng 75% Cmax 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 Cmax 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 (xem phần Cảnh báo và thận trọng). Ticagrelor không ảnh hưởng nồng độ cyclosporin trong máu. Tác động của ticagrelor trên các cơ chất khác 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 2 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 viên uống ngừa thai

- 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 levonorgestrel. Trên lâm sàng, không ảnh hưởng hiệu quả của thuốc viên uống ngừa thai khi dùng đồng thời levonorgrestrel và ethinyl estradiol với ticagrelor.

Các thuốc gây nhịp tim chậm

- Do có ghi nhận hầu hết các trường hợp ngưng thất và rối loạn nhịp chậm đều không có triệu chứng, nên thận trọng khi dùng đồng thời ticagrelor với thuốc gây nhịp tim chậm (xem phần Cảnh báo và thận trọng). Tuy nhiên không có bằng chứng về các phản ứng ngoại ý 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 bêta, 33% ca dùng chẹn kênh calci diltiazem và verapamil và 4% ca dùng digoxin).

Các liệu pháp phối hợp thuốc khác

- Trong các nghiên cứu lâm sàng, ticagrelor thường được phối hợp với ASA, thuốc ức chế bơm proton, statin, chẹn bêta, 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 *(xem phần Đặc tính dược lực học)*. 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 (activated partial thromboplastin time - aPTT), thời gian kích hoạt đông máu (activated coagulation time - ACT) 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 *(xem phần Cảnh báo và thận trọng)*.
- 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.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Ngừng dùng thuốc và liên hệ với bác sĩ, dược sĩ nếu người dùng thuốc xảy ra các phản ứng sau:

- Chảy máu não hoặc bên trong hộp sọ, tác dụng phụ này ít gặp và có thể gây các triệu chứng của đột quỵ như:
  - Đột ngột bị tê hoặc yếu, đặc biệt là ở một bên của cơ thể.
  - Đột ngột lú lẫn, khó khăn trong việc nói hoặc hiểu.
  - Đột ngột khó đi, mất thăng bằng hoặc phối hợp.
  - Đột ngột chóng mặt hoặc đau đầu dữ dội không rõ nguyên nhân.
- Các dấu hiệu chảy máu như:

https://trungtamthuoc.com/

- Chảy máu nghiêm trọng hoặc mất kiểm soát
- Chảy máu bất ngờ hoặc chảy máu kéo dài
- Nước tiểu có màu hồng, đỏ hoặc nâu
- Nôn ra máu hoặc chất màu đen như hạt cà phê.
- Phân màu đỏ hoặc đen
- Ho hoặc nôn ra cục máu đông.
- Ngất xỉu
- Mất ý thức tạm thời do sự giảm đột ngột lưu lượng máu lên não.

Bảng dưới đây liệt kê các tác dụng không mong muốn của ticagrelor. Các phản ứng bất lợi được phân loại theo hệ cơ quan và tần suất. Các tần suất được quy ước như sau: Rất thường gặp (≥ 1/10), thường gặp (≥ 1/100 và < 1/10), ít gặp (≥ 1/1000 và < 1/100), hiếm gặp (≥ 1/10 000 và < 1/1000), rất hiếm gặp (< 1/10 000), chưa rõ tần suất (chưa thể ước lượng tần suất từ dữ liệu hiện có)

Hệ cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp
U lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả các nang và polyp)			Chảy máu tại khối u [a]
Rối loạn hệ máu và bạch huyết	Rối loạn xuất huyết [b]		
Rối loạn hệ miễn dịch			Quá mẫn cảm bao gồm phù mạch [c]
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Tăng acid uric máu [d]	Gút/ Viêm khớp thống phong	
Rối loạn tâm thần			Lú lẫn
Rối loạn hệ thần kinh		Chóng mặt, ngất, đau đầu	Chảy máu trong sọ
Rối loạn mắt			Xuất huyết mắt [e]
Rối loạn tai và tiền đình, ốc tai		Chóng mặt	Xuất huyết tai
Rối loạn vận mạch		Hạ huyết áp	
Rối loạn hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất	Khó thở	Xuất huyết hệ hô hấp[f]	
Rối loạn hệ tiêu hóa		Xuất huyết hệ tiêu hóa[g], tiêu chảy, nôn, khó tiêu, táo bón	Xuất huyết sau phúc mạc
Rối loạn da và mô dưới da		Xuất huyết dưới da hoặc trong da[h], ngứa, ban	

https://trungtamthuoc.com/

Hệ cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết			Xuất huyết tại cơ [i]
Rối loạn thận và đường niệu		Xuất huyết đường niệu [j]	
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú			Xuất huyết hệ sinh sản [k]
Thông số xét nghiệm cận lâm sàng		Tăng creatinin máu[d]	
Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng sau khi làm thủ thuật		Xuất huyết sau thủ thuật, chảy máu vùng chấn thương [l]	

[a] ví dụ như xuất huyết do ung thư bàng quang, ung thư dạ dày, ung thư ruột kết.

[b] ví dụ như tăng nguy cơ bị bầm tím, tụ máu tự phát, thể trạng xuất huyết

[c] xác định trong quá trình lưu hành thuốc.

[d] Tần số từ các quan sát trong phòng thí nghiệm (tăng acid uric > giới hạn trên của mức bình thường từ mức chuẩn bên dưới hoặc trong phạm vi tham chiếu. Tăng creatinin > 50% so với mức chuẩn và không phải từ các dữ liệu thô của các báo cáo phản ứng ngoại ý.

[e] ví dụ như xuất huyết kết mạc, võng mạc, nội nhãn.

[f] ví dụ như chảy máu cam, ra máu.

[g] ví dụ chảy máu nướu răng, chảy máu trực tràng, xuất huyết do loét dạ dày

[h] ví dụ bầm máu, xuất huyết ở da, đốm xuất huyết

[i] ví dụ tụ máu ở khớp, xuất huyết tại cơ

[j] ví dụ tiểu ra máu, xuất huyết do viêm bàng quang

[k] ví dụ xuất huyết âm đạo, xuất tinh ra máu, chảy máu sau mãn kinh

[l] bầm tím, chấn thương tụ máu, xuất huyết do chấn thương

Hướng dẫn cách xử trí ADR:

Các ADR nhẹ có thể tự khỏi. Cần theo dõi các tác dụng không mong muốn và điều trị triệu chứng. Phải ngừng thuốc và báo cho bác sĩ hoặc đến bệnh viện ngay lập tức khi có biểu hiện tác dụng không mong muốn nặng.

Báo cáo các phản ứng có hại: Hãy báo cho bác sĩ, dược sĩ nếu người dùng thuốc nhận thấy bất kỳ tác dụng phụ nào, kể cả các tác dụng chưa được liệt kê, hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (báo cáo ADR online tại địa chỉ http://baocaoadr.vn).

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng:

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 phản ứng ngoại ý có ý nghĩa về mặt lâm sàng có thể xuất hiện khi dùng quá liều bao gồm khó thở và ngưng thất (xem phần *Tác dụng không mong muốn*).

https://trungtamthuoc.com/

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 (xem phần *Cảnh báo và thận trọng*). 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. Nếu có xuất huyết, nên tiến hành các biện pháp hỗ trợ thích hợp.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: *Thuốc ức chế kết tập tiểu cầu trừ heparin*

Mã ATC: ***B01AC24***

Cơ chế tác động:

- APICAGLOR chứa ticagrelor, một thành phần của nhóm hóa học cyclopentyltriazolopyrimidin (CPTP), một thuốc dạng uống, có tác động trực tiếp, đối kháng thụ thể P2Y12 chọn lọc và tương tác thuận nghịch, ngăn cản quá trình hoạt hóa và kết tập tiểu cầu phụ thuộc P2Y12 qua trung gian ADP adenosin diphosphat. Ticagrelor không ngăn cản gắn kết với ADP, nhưng khi gắn với thụ thể P2Y12 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 nucleoside-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 ticagrelor sau 0,5 giờ sử dụng liều nạp 180mg 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 (xem phần *Cách dùng, liều dùng*).

ĐẶC TÍNH 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 1260 mg.

- *Hấp thu*:

Ticagrelor hấp thu nhanh với tmax 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 tmax trung bình khoảng 2,5 giờ. Sau khi uống 90 mg ticagrelor lúc đói, nồng độ đỉnh Cmax 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 Cmax và 0,42 đối với diện tích dưới đường cong AUC.

https://trungtamthuoc.com/

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 Cmax của chất chuyển hóa có hoạt tính nhưng không ảnh hưởng đến nồng độ đỉnh Cmax 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 Cmax 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 87,5L. 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 nên 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, 2 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. T1/2 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

Người cao tuổi: Quan sát thấy nồng độ và thời gian tiếp xúc với ticagrelor (khoảng 25% đối với cả Cmax 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: Ticagrelor chưa được nghiên cứu trên đối tượng trẻ em.

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 và chất chuyển hóa có hoạt tính 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 < 30 ml/ phút) so với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

Bệnh nhân suy gan: Nồng độ đỉnh Cmax và diện tích dưới đường cong 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 bệnh nhân suy gan nặng và chưa có thông tin dược động học của thuốc 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.

https://trungtamthuoc.com/

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 ticagrelor thấp hơn 18% so với bệnh nhân da trắng. Theo các nghiên cứu dược lý trên lâm sàng, nồng độ và thời gian tiếp xúc (Cmax 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. Nồng độ và thời gian tiếp xúc thuốc ở bệnh nhân tự nhận có nguồn gốc Tây Ban Nha hoặc Latinh thì cũng tương tự như ở chủng tộc da trắng.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

- Hộp 3 vỉ (nhôm – PVC/PVDC) x 10 viên nén bao phim.
- Hộp 10 vỉ (nhôm – PVC/PVDC) x 10 viên nén bao phim.
- Hộp 1 chai HDPE x 100 viên nén bao phim.
- Hộp 1 chai HDPE x 200 viên nén bao phim.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Điều kiện bảo quản: Bảo quản nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30^0C, trong vỉ kín. Để thuốc ra khỏi tầm nhìn và tầm tay của trẻ em.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

CƠ SỞ SẢN XUẤT

Công ty Cổ phần Dược APIMED

- Địa chỉ trụ sở: 263/9 Lý Thường Kiệt, Phường 15, Quận 11, thành phố Hồ Chí Minh.
- Địa chỉ nhà máy: Đường N1, cụm công nghiệp Phú Thạnh - Vĩnh Thanh, xã Vĩnh Thanh, huyện Nhơn Trạch, tỉnh Đồng Nai.

027