

BRILINTA®

ticagrelor

Viên nén bao phim

Để xa tầm tay trẻ em.**Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.****Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.****Thuốc này chỉ dùng theo toa bác sĩ.****THÀNH PHẦN VÀ HẠM LƯỢNG**

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Hoạt chất: Ticagrelor 90 mg**Tà dược:**

Viên nhân: Manitol (E421), dibasic calci phosphat, magnesi stearat (E470b), natri starch glycolat, hydroxypropylcellulose (E463)

Lớp bao phim: Talc, titan dioxyd (E171), sắt oxyd vàng (E172), polyethylen glycol 400, hypromellose (E464).

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim.

Viên nén màu vàng, hai mặt lõm, hình tròn, một mặt có khắc '90' trên 'T' và một mặt trơn.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ**Đặc tính dược lực học**

Nhóm dược lý trị liệu: Ức chế kết tập tiểu cầu không gồm heparin, mã ATC: B01AC24

Cơ chế tác động

BRILINTA 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 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 (xem phần *Liều Lượng và Cách Sử Dụng*).

Hiệu quả và an toàn trên lâm sàng

Nghiên cứu PLATO được thực hiện trên 18.624 bệnh nhân có triệu chứng của đau thắt ngực không ổn định (UA) trong vòng 24 giờ, nhồi máu cơ tim không có ST chênh lên (NSTEMI) hoặc nhồi máu cơ tim có ST chênh lên (STEMI) và đã bắt đầu điều trị nội khoa, hoặc có can thiệp mạch vành qua da (PCI), hoặc phẫu thuật bắc cầu mạch vành (CABG) (xem phần *Chỉ Định Điều Trị*).

Trên nền điều trị ASA hằng ngày, dùng ticagrelor liều 90mg hai lần mỗi ngày cho thấy hiệu quả vượt trội hơn sử dụng clopidogrel liều 75 mg mỗi ngày trên tiêu chí chính bao gồm tử vong tim mạch [CV], nhồi máu cơ tim [MI] hoặc đột quỵ, với sự khác biệt rõ rệt về tiêu chí tử vong tim mạch và nhồi máu cơ tim. Bệnh nhân sử dụng liều nạp 300 mg clopidogrel (có thể lên đến 600mg nếu có can thiệp mạch vành qua da (PCI)) hoặc 180 mg ticagrelor.

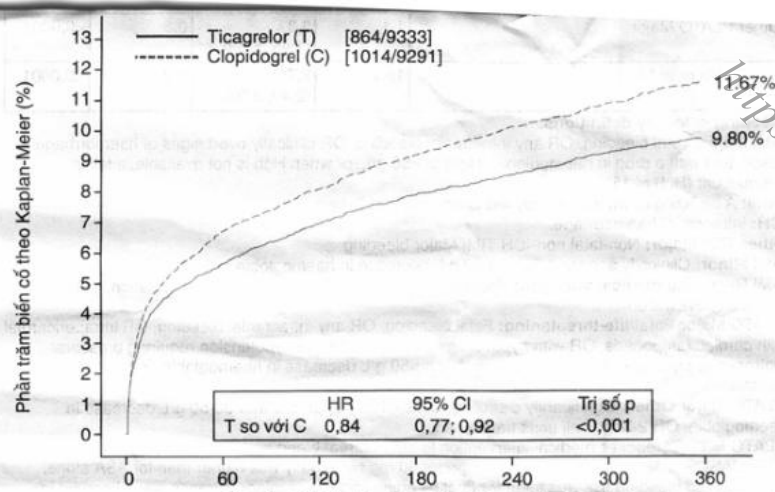
Kết quả nghiên cứu đến sớm (giảm 0,6% nguy cơ tuyệt đối [absolute risk reduction-ARR] và giảm 12% nguy cơ tương đối [Relative risk reduction-RRR] sau 30 ngày) với hiệu quả điều trị hằng định suốt 12 tháng, tính theo ARR là 1,9% mỗi năm và RRR là 16%. Kết quả cho thấy thời gian điều trị bằng ticagrelor cho bệnh nhân có thể lên đến 12 tháng (xem phần *Liều Lượng và Cách Sử Dụng*). Điều trị cho 54 bệnh nhân bị Hội Chứng Mạch Vành Cấp bằng ticagrelor thay vì clopidogrel sẽ ngăn ngừa 1 biến cố huyết khối xơ vữa động mạch, điều trị cho 91 bệnh nhân giúp ngăn ngừa 1 trường hợp tử vong tim mạch (xem Biểu đồ 1 và Bảng 3).

Hiệu quả điều trị của ticagrelor cao hơn clopidogrel nhất quán trên nhiều phân nhóm bệnh nhân phân loại theo cân nặng, giới tính, tiền sử bị bệnh đái tháo đường, có cơn thiếu máu não thoáng qua hoặc đột quỵ không xuất huyết, hoặc tái thông mạch máu; các trị liệu phối hợp thuốc với heparin, chất ức chế GpIIb/IIIa và ức chế bơm proton (xem phần *Tương Tác Thuốc và Các Dạng Tương Tác Khác*), chỉ số dự đoán biến cố cuối cùng (STEMI, NSTEMI hoặc UA); và quá trình điều trị được ấn định khi phân bố ngẫu nhiên bệnh nhân vào nghiên cứu (xâm lấn hoặc dùng thuốc).

Đã ghi nhận có sự tương tác điều trị không đáng kể với vùng nghiên cứu mà tỷ số rủi ro (HR - Harzard Ratio) trên tiêu chí chính có lợi trên nhóm dùng ticagrelor ở hầu hết các vùng nghiên cứu nhưng lại có lợi hơn cho nhóm dùng clopidogrel khi nghiên cứu ở Bắc Mỹ, chiếm tỷ lệ khoảng 10% tổng dân số nghiên cứu (giá trị p= 0,045).

Các phân tích thêm gợi ý khả năng liên quan tới liều dùng ASA như là làm giảm hiệu quả đã được ghi nhận trên nhóm dùng ticagrelor khi tăng liều ASA. Nền dùng liều duy trì hằng ngày ASA là 75-100 mg khi kết hợp với BRILINTA (xem phần *Liều Lượng và Cách Sử Dụng* và *Lưu Ý và Thận Trọng Đặc Biệt Khi Dùng*).

Biểu đồ 1 trình bày đánh giá nguy cơ xảy ra biến cố đầu tiên trên tiêu chí gộp chung về hiệu quả điều trị.



N nguy cơ	Số ngày từ khi phân bố ngẫu nhiên hai nhóm nghiên cứu					
T	9333	8628	8460	8219	6743	5161
C	9291	8521	8362	8124	6650	5096
						4147

Biểu đồ 1 – Thời gian cho đến khi xảy ra tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim và đột quỵ đầu tiên (trong nghiên cứu PLATO)

BRILINTA làm giảm tần suất tiêu chí gộp chung chính (primary composite endpoint) so với clopidogrel ở cả nhóm bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định (UA)/ nhồi máu cơ tim không có ST chênh lên (NSTEMI) và nhồi máu cơ tim có ST chênh lên (STEMI) (Bảng 3).

Bảng 3 – Các biến cố lâm sàng trong nghiên cứu PLATO

	BRILINTA (% bệnh nhân có biến cố) N=9.333	Clopidogrel (% bệnh nhân có biến cố) N=9.291	ARR* (%/năm)	RRR*(%) (95% CI)	P
Tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim (ngoại trừ nhồi máu cơ tim im lặng) hoặc đột quỵ	9,3	10,9	1,9	16 (8; 23)	0,0003
Can thiệp xâm lấn	8,5	10,0	1,7	16 (6; 25)	0,0025
Can thiệp nội khoa	11,3	13,2	2,3	15 (0,3; 27)	0,0444 ^a
Tử vong tim mạch	3,8	4,8	1,1	21 (9; 31)	0,0013
Nhồi máu cơ tim (ngoại trừ nhồi máu cơ tim im lặng) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5; 25)	0,0045
Đột quỵ	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52; 9)	0,2249
Tử vong do mọi nguyên nhân, nhồi máu cơ tim (ngoại trừ nhồi máu cơ tim im lặng) hoặc đột quỵ	9,7	11,5	2,1	16 (8; 23)	0,0001
Tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim, đột quỵ, thiếu máu cục bộ tái phát nặng, thiếu máu cục bộ tái phát, cơn thiếu máu não thoáng qua, hoặc các biến cố do huyết khối động mạch khác ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5; 19)	0,0006
Tử vong do mọi nguyên nhân	4,3	5,4	1,4	22 (11; 31)	0,0003 ^a
Huyết khối trong khung xương/ giá đỡ (stent)	1,2	1,7	0,6	32 (8; 49)	0,0123 ^a

*ARR = giảm nguy cơ tuyệt đối; RRR = giảm nguy cơ tương đối = (1- Tỷ số rủi ro) x 100%. Một giá trị âm của RRR chứng tỏ gia tăng nguy cơ tương đối.

^b ngoại trừ nhồi máu cơ tim im lặng

^cSRI = thiếu máu cục bộ tái phát nặng; RI = thiếu máu cục bộ tái phát; TIA = cơn thiếu máu não thoáng qua; ATE = biến cố do huyết khối động mạch. Tổng số ca nhồi máu cơ tim bao gồm cả nhồi máu cơ tim im lặng với ngày xảy ra biến cố là ngày phát hiện bệnh.

^a Giá trị có ý nghĩa không đáng kể; tất cả các giá trị khác đều đạt ý nghĩa thống kê xác định bằng phép kiểm theo bậc.

Phân nhóm có theo dõi điện tâm đồ liên tục 24 giờ (Holter)

Nhằm khảo sát tần suất ngưng thất và loạn nhịp tim trong nghiên cứu PLATO, các nhà nghiên cứu đã tiến hành theo dõi điện tâm đồ liên tục 24 giờ (Holter) trên một phân nhóm gần 3000 bệnh nhân, trong đó có khoảng 2000 bệnh nhân được ghi nhận ở cả giai đoạn cấp của hội chứng mạch vành cấp và sau 1 tháng. Biến số quan tâm đầu tiên là tần suất ngưng thất ≥ 3 giây. Nhiều bệnh nhân bị ngưng thất khi sử dụng ticagrelor (8%) hơn so với dùng clopidogrel (3,5%) trong giai đoạn cấp và 2,2% ở nhóm dùng ticagrelor so với 1,6% dùng clopidogrel sau 1 tháng (xem phần Lưu Ý và Thận Trọng Đặc Biệt Khi Dùng). Việc gia tăng ngưng thất trong giai đoạn cấp của Hội Chứng Mạch Vành Cấp được ghi nhận ở các bệnh nhân dùng ticagrelor có tiền sử bị suy tim sung huyết (9,2% so với 5,4% bệnh nhân không có tiền sử suy tim sung huyết); với bệnh nhân sử dụng clopidogrel, 4% ở bệnh nhân có tiền sử suy tim sung huyết so với 3,6% bệnh nhân không có tiền sử suy tim sung huyết. Sự mất cân bằng này không xuất hiện sau 1 tháng: lần lượt là 2% so với 2,1% trên bệnh nhân sử dụng ticagrelor có và không có tiền sử suy tim sung huyết, 3,8% so với 1,4% ở nhóm bệnh nhân dùng clopidogrel. Không có tác động không mong muốn trên lâm sàng liên quan tới sự mất cân bằng này (ngay cả việc đặt máy tạo nhịp) trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

Phân nhóm theo kiểu di truyền trong nghiên cứu PLATO

Phân tích kiểu gen của CYP2C19 và ABCB1 trên 10.285 bệnh nhân trong nghiên cứu PLATO cho thấy mối liên hệ giữa các nhóm kiểu gen với kết quả nghiên cứu. Sự vượt trội của ticagrelor so với clopidogrel trong việc giảm các biến cố tim mạch chính không bị ảnh hưởng đáng kể bởi kiểu gen CYP2C19 và ABCB1 của bệnh nhân. Tương tự như trên tổng bệnh nhân trong nghiên cứu PLATO, không có sự khác biệt giữa ticagrelor và clopidogrel trên tổng số ca xuất huyết nặng trong nghiên cứu PLATO, bất kể kiểu gen CYP2C19 hoặc ABCB1. Xuất huyết nặng trên phân nhóm bệnh nhân không có phẫu thuật bắc cầu mạch vành (non-CABG) trong nghiên cứu PLATO tăng khi dùng ticagrelor so với clopidogrel ở những bệnh nhân bị mất một hoặc nhiều hơn các alien chức năng quy định CYP2C19, nhưng lại tương tự như clopidogrel ở những bệnh nhân không bị mất alien chức năng.

Tiêu chí kết hợp về hiệu quả và an toàn

Tiêu chí kết hợp về hiệu quả và an toàn (tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim, đột quỵ hoặc tổng số ca xuất huyết nặng theo định nghĩa của nghiên cứu PLATO) cho thấy lợi ích về hiệu quả của BRILINTA so với clopidogrel không bị ảnh hưởng bởi các biến cố xuất huyết nặng (ARR 1,4%; RRR 8%; HR 0,92; p=0,0257) suốt 12 tháng sau Hội Chứng Mạch Vành Cấp.

Đối tượng trẻ em

Cơ quan Quản lý Thuốc Châu Âu đã miễn trừ việc bắt buộc nộp các kết quả nghiên cứu về BRILINTA trên tất cả các phân nhóm trẻ em trong chỉ định được phê duyệt (xem Liều Lượng và Cách Sử Dụng và Đặc Tính Dược Động Học).

Đặc tính dược động học

Ticagrelor cho thấy được động học tuyến tính. Nồng độ và thời gian tiếp xúc với ticagrelor và chất chuyển hóa có hoạt tính (AR-C124910XO) tỷ lệ theo liều lên đến khoảng 1260 mg.

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 Lưu ý và Thận Trọng Đặc Biệt Khi Dùng). 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 beta, 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 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 (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 bản 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 Lưu ý và Thận Trọng Đặc Biệt Khi Dùng).

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, paroxetine, sertraline và citalopram), nên thận trọng khi dùng SSRI với ticagrelor do có thể gây tăng nguy cơ chảy máu.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt sơ lược độ an toàn

Độ an toàn của ticagrelor đã được đánh giá trên kết quả của 2 thử nghiệm lâm sàng lớn pha 3 (PLATO và PEGASUS) gồm hơn 39.000 bệnh nhân tham gia nghiên cứu (xem phần Đặc tính dược lực học).

Trong nghiên cứu PLATO, bệnh nhân nhóm ticagrelor có tỷ lệ ngưng thuốc do biến cố ngoại ý cao hơn so với nhóm clopidogrel (7,4% so với 5,4%). Trong nghiên cứu PEGASUS, bệnh nhân nhóm ticagrelor có tỷ lệ ngưng thuốc do biến cố ngoại ý cao hơn so với liệu pháp điều trị dùng ASA đơn thuần (16,1% trong nhóm dùng ticagrelor 60 mg kết hợp ASA, so với 8,5% ở nhóm chỉ dùng ASA đơn thuần). Báo cáo phản ứng ngoại ý thường gặp nhất ở bệnh nhân điều trị bằng ticagrelor là chảy máu và khó thở (xem phần Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng).

Bảng tóm tắt các phản ứng ngoại ý

Các phản ứng ngoại ý sau đây được ghi nhận trong các nghiên cứu hoặc được báo cáo trong quá trình lưu hành thuốc ticagrelor (Bảng 1).

Các phản ứng ngoại ý được phân loại theo tần suất và hệ cơ quan theo MeDRA (SOC). Với mỗi SOC, phản ứng ngoại ý được phân loại theo tần suất. Các loại tần suất được xác định theo quy ước như sau: Rất thường gặp ($\geq 1/10$), Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), Ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$), Rất hiếm gặp ($< 1/10.000$). Chưa biết (chưa xác định được từ những dữ liệu hiện có).

Bảng 1. Phản ứng ngoại ý theo tần suất và hệ cơ quan (SOC)

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 huyết ^d	Gout/Gouty Arthritis	
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.	
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 vú			Xuất huyết hệ sinh sản ^k
Thông số xét nghiệm cận lâm sàng		Tăng creatinine máu ^l	
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, vồng mạc, nội nhãn.

^f ví dụ như chảy máu cam, ra máu.

^g ví dụ chảy máu nước mắt, 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 Giập, chấn thương tụ máu, xuất huyết do chấn thương

Mô tả các phản ứng ngoại ý chọn lọc

Chảy máu

Các biến cố xuất huyết ghi nhận trong nghiên cứu PLATO

Tổng quan về tỷ lệ xuất huyết trong nghiên cứu PLATO được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2- Phân tích các biến cố xuất huyết tổng thể theo Kaplan-Meier dự kiến ở thời điểm 12 tháng (PLATO)

	BRILINTA (%/năm) N=9235	Clopidogrel (%/năm) N=9186	P
Tổng tỷ lệ xuất huyết nặng trong nghiên cứu PLATO	11,6	11,2	0,4336
Xuất huyết nặng gây tử vong/đe dọa tính mạng trong nghiên cứu PLATO	5,8	5,8	0,6988
Xuất huyết nặng trên phần nhóm không phẫu thuật bắc cầu mạch vành trong nghiên cứu PLATO	4,5	3,8	0,0264

	BRILINTA (%/năm) N=9235	Clopidogrel (%/năm) N=9186	P
Xuất huyết nặng trên phân nhóm không can thiệp trong nghiên cứu PLATO	3,1	2,3	0,0058
Tổng tỷ lệ xuất huyết nặng và nhẹ trong nghiên cứu PLATO	16,1	14,6	0,0084
Xuất huyết nặng và nhẹ trên phân nhóm không can thiệp trong nghiên cứu PLATO	5,9	4,3	<0,0001
Xuất huyết nặng theo phân độ TIMI	7,9	7,7	0,5669
Xuất huyết nặng và nhẹ theo phân độ TIMI	11,4	10,9	0,3272

Định nghĩa các loại xuất huyết

Xuất huyết nặng gây tử vong/ đe dọa tính mạng: biểu hiện trên lâm sàng rõ ràng với việc giảm >50 g/l haemoglobin hoặc ≥ 4 đơn vị hồng cầu được truyền vào máu, hoặc tử vong, hoặc chảy máu trong sọ, hoặc xuất huyết trong ngoại tâm mạc kèm chèn ép tim cấp; hoặc sốc giảm thể tích hoặc tụt huyết áp cần nâng huyết áp hoặc phẫu thuật.

Xuất huyết nặng khác: biểu hiện trên lâm sàng rõ ràng với việc giảm từ 30-50 g/l haemoglobin hoặc 2-3 đơn vị hồng cầu được truyền vào máu, hoặc không có khả năng hoạt động.

Xuất huyết nhẹ: cần phải có sự can thiệp y tế để ngừng/điều trị xuất huyết.

Xuất huyết nặng theo phân độ TIMI: biểu hiện trên lâm sàng rõ ràng với việc giảm > 50 g/l haemoglobin hoặc có chảy máu trong sọ.

Xuất huyết nhẹ theo phân độ TIMI: biểu hiện trên lâm sàng rõ ràng với việc giảm từ 30-50 g/l haemoglobin.

* Giá trị p được tính từ mô hình tỷ lệ nguy cơ Cox với nhóm điều trị là biến số giải thích duy nhất.

Ticagrelor và clopidogrel không khác biệt về tỷ lệ xuất huyết nặng gây tử vong/ đe dọa tính mạng theo định nghĩa xuất huyết của PLATO, xuất huyết nặng chung theo PLATO, xuất huyết nặng hoặc xuất huyết nhẹ theo phân độ TIMI (bảng 2). Tuy nhiên, tỷ lệ kết hợp giữa xuất huyết nặng và nhẹ theo PLATO xảy ra với ticagrelor nhiều hơn so với clopidogrel. Một số ít bệnh nhân trong nghiên cứu PLATO đã tử vong do xuất huyết, là: 20 (0,2%) bệnh nhân dùng ticagrelor so với 23 (0,3%) dùng clopidogrel (xem phần Lưu Ý và Thận Trọng Đặc Biệt Khi Dùng).

Tuổi, giới tính, cân nặng, chủng tộc, vùng địa lý, tình trạng hiện tại, liệu pháp điều trị kết hợp và tiền sử bệnh, bao gồm cả tiền sử đột quỵ hoặc thoáng thiếu máu não, tất cả đều không dự đoán được xuất huyết nặng trên phân nhóm không can thiệp hoặc tổng dân số tham gia vào nghiên cứu PLATO. Do vậy, không xác định được nguy cơ xuất huyết trên bất kỳ phân nhóm nào.

Xuất huyết trên phân nhóm có phẫu thuật bắc cầu mạch vành: Trong nghiên cứu PLATO, 42% trong 1584 bệnh nhân (12% dân số nghiên cứu) phẫu thuật bắc cầu mạch vành bị xuất huyết nặng gây tử vong/đe dọa tính mạng nhưng không khác biệt giữa hai nhóm điều trị. Ở mỗi nhóm, 6 bệnh nhân phẫu thuật bắc cầu mạch vành (CABG) bị tử vong do xuất huyết (xem phần Lưu Ý và Thận Trọng Đặc Biệt Khi Dùng).

Xuất huyết trên phân nhóm không phẫu thuật bắc cầu mạch vành và phân nhóm không can thiệp:

BRILINTA và clopidogrel không khác biệt nhau về xuất huyết nặng gây tử vong/ đe dọa tính mạng trên phân nhóm không phẫu thuật bắc cầu mạch vành trong nghiên cứu PLATO, nhưng tổng số ca xuất huyết nặng theo định nghĩa của PLATO, xuất huyết nặng theo phân độ TIMI và tổng số ca xuất huyết nặng và nhẹ theo phân độ TIMI trong nghiên cứu PLATO, thường gặp hơn với ticagrelor. Tương tự, khi loại trừ tất cả các ca xuất huyết có liên quan đến can thiệp, tỷ lệ xuất huyết xuất hiện ở nhóm dùng ticagrelor cao hơn nhóm dùng clopidogrel (bảng 2). Việc ngừng điều trị do xuất huyết trên phân nhóm không can thiệp thường gặp ở nhóm dùng ticagrelor (2,9%) hơn clopidogrel (1,2%; $p < 0,001$).

Chảy máu trong sọ: chảy máu trong sọ ở phân nhóm không can thiệp khi dùng ticagrelor ($n=27$ ca xuất huyết trên 26 bệnh nhân, 0,3%) cao hơn clopidogrel ($n=14$ ca xuất huyết, 0,2%), trong đó có 11 ca xuất huyết do dùng ticagrelor và 1 ca xuất huyết do dùng clopidogrel bị tử vong. Không có sự khác biệt về xuất huyết dẫn đến tử vong trên tổng dân số nghiên cứu.

Các biến cố xuất huyết ghi nhận trong nghiên cứu PEGASUS

Tổng quan về tỷ lệ biến cố xuất huyết trong nghiên cứu PEGASUS được trình bày trong bảng 3.

Bảng 3 – Phân tích các biến cố xuất huyết tổng thể, Kaplan-Meier đánh giá ở thời điểm 36 tháng (PEGASUS).

	Ticagrelor 60 mg, 2 lần mỗi ngày + ASA N=6958		ASA đơn trị N=6996	
Tiêu chí chính an toàn	KM%	Tỷ số nguy cơ (95% CI)	KM%	Giá trị p
Phân loại xuất huyết theo định nghĩa TIMI (TIMI: Thrombosis In Myocardial Infarction: huyết khối trong nhồi máu cơ tim)				
Xuất huyết nặng theo TIMI	2,3	2,32 (1,68; 3,21)	1,1	<0,0001
Tử vong	0,3	1,00 (0,44; 2,27)	0,3	1,0000
Xuất huyết nội sọ (ICH)	0,6	1,33 (0,77; 2,31)	0,5	0,3130
Các biến cố xuất huyết nặng khác theo TIMI	1,6	3,61 (2,31; 5,65)	0,5	<0,0001
Xuất huyết nặng hoặc nhẹ theo TIMI	3,4	2,54 (1,93; 3,35)	1,4	<0,0001
Xuất huyết nặng hoặc nhẹ theo TIMI hoặc đòi hỏi can thiệp y khoa (cần theo dõi y tế)	16,6	2,64 (2,35; 2,97)	7,0	<0,0001
Phân loại xuất huyết theo định nghĩa PLATO				
Xuất huyết nặng theo định nghĩa PLATO	3,5	2,57 (1,95; 3,37)	1,4	<0,0001
Tử vong/Đe dọa tính mạng	2,4	2,38 (1,73; 3,26)	1,1	<0,0001
Xuất huyết nặng khác theo định nghĩa PLATO	1,1	3,37 (1,95; 5,83)	0,3	<0,0001
Xuất huyết nặng hoặc nhẹ theo định nghĩa PLATO	15,2	2,71 (2,40; 3,08)	6,2	<0,0001

Định nghĩa phân loại xuất huyết:

Xuất huyết nặng theo TIMI: xuất huyết gây tử vong, hoặc bất kỳ xuất huyết nội sọ, hoặc dấu hiệu xuất huyết trên lâm sàng kết hợp với giảm nồng độ hemoglobin (Hgb) ≥ 50 g/l, hoặc khi không có xét nghiệm Hgb thì có sự giảm hematocrit (Hct) khoảng 15%.

Tử vong: biến cố xuất huyết mà trực tiếp dẫn đến tử vong trong vòng 7 ngày.

ICH: Xuất huyết nội sọ.

Các biến cố xuất huyết nặng khác theo TIMI: Xuất huyết nặng theo TIMI mà không có tử vong, không có xuất huyết nội sọ.

Xuất huyết nhẹ theo TIMI: có giảm haemoglobin rõ rệt trên lâm sàng từ 30-50 g/L.

Xuất huyết theo TIMI cần theo dõi y tế: yêu cầu can thiệp, hoặc dẫn đến nhập viện, hoặc đánh giá y tế ngay lập tức.

Biến cố xuất huyết nặng gây tử vong/đe dọa tính mạng theo định nghĩa PLATO: xuất huyết gây tử vong, hoặc bất kỳ xuất huyết nội sọ, hoặc trên máu màng ngoài tim có chèn ép tim, hoặc sốc giảm thể tích hoặc hạ huyết áp nặng cần phải dùng thuốc vận mạch/ có bóp tim hoặc phẫu thuật hoặc dấu hiệu lâm sàng rõ rệt với giảm > 50 g/l haemoglobin hoặc truyền ≥ 4 đơn vị hồng cầu.

Biến cố xuất huyết nặng khác theo định nghĩa PLATO: tổn thương đáng kể, hoặc dấu hiệu lâm sàng rõ rệt khi giảm hemoglobin từ 30-50 g/l, hoặc truyền 2-3 đơn vị hồng cầu.

Biến cố xuất huyết nhẹ theo định nghĩa PLATO: yêu cầu can thiệp y tế để ngưng thuốc hoặc điều trị việc xuất huyết.

Trong nghiên cứu PEGASUS, biến cố xuất huyết nặng theo TIMI khi dùng ticagrelor 60 mg, 2 lần mỗi ngày xảy ra cao hơn so với việc dùng ASA đơn thuần. Đã ghi nhận không tăng nguy cơ chảy máu đối với xuất huyết gây tử vong và ghi nhận chỉ có một trường hợp tăng nhẹ xuất huyết nội sọ khi so sánh với liệu pháp điều trị chỉ dùng ASA đơn thuần. Có vài biến cố xuất huyết gây tử vong trong nghiên cứu, 11 trường hợp (0,3%) ở nhóm ticagrelor 60 mg và 12 trường hợp (0,3%) ở nhóm điều trị ASA đơn thuần. Đã ghi nhận tăng nguy cơ xảy ra biến cố xuất huyết nặng theo TIMI ở nhóm ticagrelor 60 mg chủ yếu là do tần suất cao biến cố xuất huyết nặng khác theo TIMI (theo biến cố trên hệ tiêu hóa).

Chảy máu tăng tương tự như xuất huyết nặng theo TIMI đã được ghi nhận đối với xuất huyết nặng hoặc nhẹ theo TIMI và xuất huyết nặng theo PLATO và xuất huyết nặng hoặc nhẹ theo PLATO (xem Bảng 3). Nguy cơ điều trị do chảy máu cho thấy phổ biến hơn ở nhóm ticagrelor 60 mg so với nhóm điều trị ASA đơn thuần (lần lượt là 6,2% và 1,5%). Phần lớn biến cố xuất huyết là ít nghiêm trọng (được phân loại là xuất huyết theo TIMI yêu cầu theo dõi y tế), ví dụ chảy máu cam, bầm tím và tụ máu.

Dữ liệu chảy máu của ticagrelor 60 mg là nhất quán trên nhiều phân nhóm được xác định trước (ví dụ như theo độ tuổi, giới tính, trọng lượng, chủng tộc, vùng địa lý, bệnh sẵn có, thuốc điều trị đồng thời, và hồ sơ y khoa) đối với xuất huyết nặng theo TIMI, xuất huyết nặng hay nhẹ theo TIMI và xuất huyết nặng theo PLATO.

Xuất huyết nội sọ: biến cố ICHs tự phát đã được ghi nhận ở tỷ lệ tương tự đối với nhóm ticagrelor 60 mg và điều trị ASA đơn thuần ($n=13$, 0,2% ở cả hai nhóm điều trị). Chấn thương và biến cố ICHs cho thấy có một sự gia tăng nhẹ ở nhóm ticagrelor 60 mg, ($n=15$, 0,2%) so với điều trị ASA đơn thuần ($n=10$, 0,1%). Có 6 biến cố ICHs tử vong ở nhóm ticagrelor 60 mg và 5 biến cố tử vong do ICHs ở nhóm ASA đơn thuần. Tỷ lệ xuất huyết nội sọ là thấp ở cả hai nhóm điều trị cho các bệnh kết hợp đáng kể và nguy cơ tim mạch yếu tố quan trọng của dân số trong nghiên cứu.

Khó thở

Khó thở, cảm giác không thể thở được, được báo cáo từ các bệnh nhân dùng BRILINTA. Trong nghiên cứu PLATO, các loại biến cố ngoại ý (AEs) khó thở (khó thở, khó thở lúc nghỉ, khó thở khi gắng sức, khó thở kịch phát về đêm và khó thở về đêm) được báo cáo đã xuất hiện ở 13,8% bệnh nhân dùng ticagrelor và 7,8% bệnh nhân dùng clopidogrel. Các nhà nghiên cứu đã xem xét là khó thở ở 2,2% bệnh nhân dùng ticagrelor và 0,6% bệnh nhân dùng clopidogrel có liên quan đến việc điều trị trong nghiên cứu PLATO và chỉ một số ít trường hợp được coi là nghiêm trọng (0,14% với ticagrelor; 0,02% với clopidogrel), (xem phần *Lưu Ý và Thận Trọng Đặc Biệt Khi Dùng*). Phần lớn các triệu chứng khó thở được báo cáo ở mức độ từ nhẹ đến vừa và hầu hết được ghi nhận giai đoạn đơn lẻ sớm ngay khi bắt đầu điều trị.

So với clopidogrel, bệnh nhân bị hen suyễn/bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính sử dụng ticagrelor có thể bị gia tăng nguy cơ khó thở không nghiêm trọng (3,29% dùng ticagrelor so với 0,53% dùng clopidogrel) và khó thở nghiêm trọng (0,38% dùng ticagrelor so với 0% dùng clopidogrel). Tính theo nguy cơ tuyệt đối, nguy cơ này cao hơn nguy cơ trên tổng dân số bệnh nhân trong nghiên cứu PLATO. Cần thận trọng khi sử dụng ticagrelor trên những bệnh nhân có tiền sử bị hen suyễn và/hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (xem phần *Lưu Ý và Thận Trọng Đặc Biệt Khi Dùng*).

Khoảng 30% trường hợp tự hồi phục trong vòng 7 ngày. Nghiên cứu PLATO được thực hiện trên những bệnh nhân ban đầu đã bị suy tim sung huyết, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) hoặc hen suyễn, những bệnh nhân này và người cao tuổi có khuynh hướng bị khó thở nhiều hơn. Trên nhóm dùng BRILINTA, có 0,9% bệnh nhân ngưng dùng được chất nghiên cứu do khó thở so với 0,1% bệnh nhân dùng clopidogrel. Tỷ lệ khó thở cao hơn trên nhóm dùng BRILINTA không liên quan đến lâm nặng hoặc khởi phát mới bệnh tim hoặc bệnh phổi (xem phần *Lưu Ý và Thận Trọng Đặc Biệt Khi Dùng*). BRILINTA không gây ảnh hưởng đến các xét nghiệm chức năng phổi. Trong nghiên cứu PEGASUS, triệu chứng khó thở đã được ghi nhận trên khoảng 14,2% bệnh nhân bị khó thở khi uống ticagrelor 60 mg, 2 lần mỗi ngày và trên khoảng 5,5% bệnh nhân dùng ASA đơn thuần. Trong nghiên cứu PLATO, đa số các báo cáo khó thở là mức độ nhẹ đến trung bình (xem phần *Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng*). Thường xảy ra ở bệnh nhân lớn tuổi và thường xuyên bị khó thở, bị COPD hoặc hen.

CÁC THÔNG SỐ XÉT NGHIỆM CẬN LÂM SÀNG

Tăng acid uric: Trong nghiên cứu PLATO, nồng độ acid uric trong huyết thanh tăng hơn giới hạn trên của bình thường ở 22% bệnh nhân dùng ticagrelor so với 13% dùng clopidogrel. Các giá trị tương ứng trong nghiên cứu PEGASUS là 9,1% ở nhóm dùng ticagrelor 90 mg, 8,8% ở nhóm dùng ticagrelor 60 mg và 5,5% ở nhóm dùng giả dược. Nồng độ acid uric trung bình tăng khoảng 15% khi dùng ticagrelor so với khoảng 7,5% dùng clopidogrel và sau khi kết thúc điều trị, giảm khoảng 7% khi dùng ticagrelor nhưng không thấy giảm trên nhóm bệnh nhân dùng clopidogrel. Trong nghiên cứu PEGASUS, nồng độ acid uric trung bình trong huyết tương tăng có khả năng hồi phục ở nhóm dùng ticagrelor 90 mg là 6,3% và ở nhóm dùng ticagrelor 60 mg là 5,6%, so với giảm 1,5% ở nhóm dùng giả dược. Trong nghiên cứu PLATO, tần suất viêm khớp do bệnh Gout là 0,2% ở nhóm ticagrelor so với 0,1% ở nhóm clopidogrel. Tương tự trong nghiên cứu PEGASUS, tỷ lệ Gout và viêm khớp do Gout lần lượt là 1,6% ở nhóm ticagrelor 90 mg, 1,5% ở nhóm ticagrelor 60 mg và 1,1% ở nhóm dùng giả dược.

Báo cáo nghi ngờ các phản ứng có hại

Việc báo cáo nghi ngờ các phản ứng có hại sau khi thuốc được lưu hành là quan trọng. Việc này cho phép giám sát liên tục sự cân bằng lợi ích / nguy cơ của thuốc. Các chuyên gia y tế được yêu cầu báo cáo bất kỳ phản ứng nào nghi ngờ có hại.

QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ

Ticagrelor được dung nạp tốt khi dùng các liều đơn lên đến 900mg. 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 *Phản Ứng Không Mong Muốn*).

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 *Lưu Ý và Thận Trọng Đặc Biệt Khi Dùng*). 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.

CÁC DẤU HIỆU CẦN LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO

Không áp dụng

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG CỦA THUỐC

Điều kiện bảo quản: Không bảo quản quá 30 °C.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

28/03/2017

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

AstraZeneca AB

Gärtnavägen, SE-151 85, Södertälje, Thụy Điển.

Doc ID-001619977 version 6

© AstraZeneca 2013-2016.

BRILINTA is a trademark of AstraZeneca Group of companies.