

Tờ hướng dẫn sử dụng



**Viên nén bao phim
CAGELOR**

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

QUI CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3, 5, 6, 10 vỉ x 10 viên.

DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén bao phim.

Mô tả: Viên nén bao phim màu vàng.

THÀNH PHẦN: mỗi viên chứa:

Thành phần hoạt chất:

Ticagrelor 90 mg

Thành phần tá dược:

Mannitol, Calci hydrophosphat dihydrat, Hydroxypropyl cellulose, Sodium starch glycolate, Magnesi stearat, Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC 2910), Polyethylen glycol 6000, Titan dioxyd, Oxyd sắt vàng vừa đủ

CHỈ ĐỊNH:

Hội chứng mạch vành cấp

Cagelor được dùng đồng thời với acid acetylsalicylic (ASA) để phòng ngừa các biến cố huyết khối do xơ vữa động mạch ở bệnh nhân người lớn mắc Hội chứng mạch vành cấp (bao gồm đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim không có ST chênh lên, hoặc nhồi máu cơ tim có ST chênh lên), được chỉ định trên bệnh nhân được điều trị nội khoa và bệnh nhân được can thiệp mạch vành qua da hoặc phẫu thuật bắc cầu mạch vành.

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

Cagelor 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) (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC)

LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG:

Cách dùng

Dùng đường uống. Cagelor có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn. Đối với bệnh nhân không thể nuốt nguyên viên thuốc, có thể nghiền viên thành bột mịn và phân tán trong nửa ly nước và uống ngay, sau đó tráng lại 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). Cần tráng ống thông dạ dày với nước sau khi đã dùng hỗn dịch thuốc.

Liều dùng

Hội chứng mạch vành cấp



Nên khởi đầu điều trị với chỉ một liều nạp 180 mg ticagrelor (hai viên Cagelor) và sau đó duy trì với liều 90 mg (một viên Cagelor) hai lần mỗi ngày.

Bệnh nhân dùng ticagrelor cũng nên uống ASA hằng ngày, trừ khi có chống chỉ định cụ thể. Sau một liều khởi đầu với ASA, nên dùng ticagrelor kết hợp duy trì 75 - 100 mg ASA (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC). Khuyến cáo điều trị lên đến 12 tháng trừ khi có chỉ định lâm sàng ngưng dùng ticagrelor (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC). Kinh nghiệm điều trị sau 12 tháng còn hạn chế.

Ở bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp, việc ngừng sớm bất kỳ liệu pháp chống kết tập tiểu cầu nào, bao gồm 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 chỉ nên dùng 1 viên 90 mg (liều kế tiếp) vào đúng giờ thông lệ.

Bệnh nhân đã được điều trị với clopidogrel có thể chuyển thẳng sang dùng ticagrelor nếu cần thiết (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC). Việc 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 (TIA)

Khởi đầu điều trị với liều nạp 180 mg ticagrelor (hai viên Cagelor) và sau đó tiếp tục với liều 90 mg (một viên Cagelor) hai lần mỗi ngày trong tối đa 30 ngày.

Hiệu quả điều trị tích lũy sớm trong quá trình điều trị (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC).

Sử dụng ticagrelor với liều nạp aspirin (300 đến 325 mg) và liều duy trì hàng ngày của aspirin là 75 đến 100 mg (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG và ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC).

Các nhóm đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Khoảng một nửa số bệnh nhân trong các nghiên cứu PLATO và THALES có độ tuổi ≥ 65 tuổi và khoảng 15% ở độ tuổi ≥ 75 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 (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC).

Bệnh nhân suy thận

- Bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối đang lọc máu

Các nghiên cứu về hiệu quả và độ an toàn trên lâm sàng của ticagrelor đã không tuyển chọn các bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) đang lọc máu. Ở những bệnh nhân 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 (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC). 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 (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC).

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 (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH). Dữ liệu nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan trung bình còn hạn chế, do vậy cần sử dụng thận trọng và không khuyến khích điều chỉnh liều trên bệnh nhân suy gan trung bình. (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG và ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC). Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC).

Trẻ em

Chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả của ticagrelor trên trẻ em dưới 18 tuổi đối với chỉ định đã được phê duyệt trên bệnh nhân người lớn do chưa có sẵn dữ liệu (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC và ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC).

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Đang bị xuất huyết do bệnh lý.
- Tiền sử bị xuất huyết nội sọ (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN).
- Suy gan nặng (xem phần LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG, CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG và ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC).
- Chống chỉ định dùng đồng thời ticagrelor với chất ức chế mạnh CYP3A4 (như ketoconazol, clarithromycin, nefazodon, ritonavir và atazanavir) do có thể dẫn đến làm tăng đáng kể nồng độ ticagrelor (xem phần TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG:

Nguy cơ xuất huyết

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

- Bệnh nhân có xu hướng bị xuất huyết (ví dụ do chấn thương, phẫu thuật gần đây, do rối loạn đông máu, đang hoặc vừa bị xuất huyết đường tiêu hóa) hoặc bệnh nhân có tăng nguy cơ chấn thương. Chống chỉ định ticagrelor ở bệnh nhân đang bị xuất huyết do bệnh lý, có tiền sử xuất huyết nội sọ và bệnh nhân suy gan nặng.
- Bệnh nhân dùng đồng thời các thuốc làm tăng nguy cơ xuất huyết (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.

Truyền tiểu cầu không làm đảo ngược tác dụng chống kết tập tiểu cầu của ticagrelor ở những người tình nguyện khỏe mạnh và không có lợi ích về lâm sàng ở những bệnh nhân bị xuất huyết. Việc dùng đồng thời ticagrelor với desmopressin không làm giảm thời gian chảy máu, nên desmopressin không chắc có hiệu quả trong việc xử trí các biến cố chảy máu lâm sàng.

Điều trị bằng thuốc chống tiêu sợi huyết (acid aminocaproic hoặc acid tranexamic) và/hoặc liệu pháp tái tổ hợp yếu tố VIIa có thể giúp tăng quá trình 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

Bệnh nhân nên thông báo cho bác sĩ và nha sĩ biết họ đang dùng ticagrelor trước khi tiến hành 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 tỉ lệ gây chảy máu nặng so với clopidogrel sau khi ngừng thuốc trên 2 ngày trước khi phẫu thuật (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN). Nếu một bệnh nhân sắp trải qua cuộc phẫu thuật tự chọn và không muốn chức năng kết tập tiểu cầu bị ảnh hưởng, nên ngưng dùng ticagrelor 5 ngày trước khi phẫu thuật (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC).

Bệnh nhân bị đột quỵ do thiếu máu cục bộ trước đó

Bệnh nhân mắc hội chứng mạch vành cấp bị đột quỵ do thiếu máu cục bộ trước đó có thể được điều trị bằng ticagrelor trong tối đa 12 tháng (theo nghiên cứu PLATO).

Trong nghiên cứu PEGASUS, bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim, có đột quỵ do thiếu máu cục bộ trước đó không được đưa vào nghiên cứu. Do đó, trong trường hợp không có dữ liệu, không khuyến cáo thời gian điều trị trên 1 năm ở những bệnh nhân này.

Suy gan

Chống chỉ định sử dụng ticagrelor ở bệnh nhân suy gan nặng. Kinh nghiệm ở bệnh nhân suy gan trung bình còn hạn chế, do đó nên thận trọng khi sử dụng ticagrelor ở những bệnh nhân này.

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

Dựa vào theo dõi điện tâm đồ Holter cho thấy tăng tần số ở hầu hết các trường hợp ngưng thất không triệu chứng trong quá trình điều trị bằng ticagrelor so với clopidogrel. Những bệnh nhân có nguy cơ cao mắc các biến cố nhịp tim chậm (ví dụ như bệnh nhân mắc hội chứng suy nút xoang không được đặt máy tạo nhịp, và các bệnh nhân block nhĩ thất độ 2, độ 3 hoặc bệnh nhân bị ngắt 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 sử dụng 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 phản ứng có hại có ý nghĩa lâm sàng trong thử nghiệm PLATO sau khi dùng đồng thời ticagrelor 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) (xem phần TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC).

Trong suốt quá trình nghiên cứu trên phân nhóm bệnh nhân theo dõi điện tâm đồ Holter trong thử nghiệm PLATO, số bệnh nhân có nhịp ngưng thất trên 3 giây khi dùng ticagrelor nhiều

hơn khi dùng 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 trên lâm sàng được ghi nhận liên quan đến sự mất cân bằng này (bao gồm ngắt hoặc đặt máy tạo nhịp) (xem phần **ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC**).

Biến cố loạn nhịp chậm và block nhĩ thất đã được ghi nhận trong quá trình lưu hành thuốc ở bệnh nhân dùng ticagrelor (xem phần **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**), chủ yếu ở bệnh nhân ACS, trong đó thiếu máu cơ tim cục bộ các thuốc dùng đồng thời làm giảm nhịp tim hoặc ảnh hưởng đến dẫn truyền tim là những yếu tố gây nhiều 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), 1,0% (THALES), và 4,3% (PEGASUS). Bệnh nhân hen suyễn/ bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD) có thể 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 chặt chẽ và nếu không dung nạp được nữa, phải ngưng dùng ticagrelor. Xem thêm thông tin chi tiết ở phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*.

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 khi điều trị với ticagrelor. Cơ chế gây tăng creatinine chưa được làm 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

Tăng acid uric máu có thể xảy ra khi điều trị bằng ticagrelor (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Thận trọng khi dùng ticagrelor cho bệnh nhân có tiền sử tăng acid uric máu hoặc bệnh gout. Để đề phòng, không nên sử dụng ticagrelor cho 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 rất hiếm gặp khi sử dụng

ticagrelor. Nó được đặc trưng bởi giảm tiểu cầu và thiếu máu tan máu vi mạch liên quan đến thần kinh, rối loạn chức năng thận hoặc sốt. TTP là một tình trạng có khả năng gây tử vong, cần được điều trị kịp thời bao gồm kỹ thuật thay thế huyết tương.

Ảnh hưởng đến các xét nghiệm chức năng tiểu cầu để chẩn đoán giảm tiểu cầu do heparin (HIT)

Trong xét nghiệm hoạt hóa tiểu cầu do heparin (HIPA), được sử dụng để chẩn đoán HIT, kháng thể kháng yếu tố tiểu cầu 4/ các kháng thể heparin trong huyết thanh người bệnh đang dùng heparin đã hoạt hóa tiểu cầu của người hiến tặng khỏe mạnh.

Kết quả âm tính giả trong xét nghiệm chức năng tiểu cầu (bao gồm, nhưng có thể không giới hạn ở xét nghiệm HIPA) đối với HIT đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng ticagrelor. Điều này có liên quan đến sự ức chế thụ thể P2Y₁₂ trên tiểu cầu của người hiến tặng khỏe mạnh trong xét nghiệm gây ra bởi ticagrelor trong huyết thanh/huyết tương của bệnh nhân. Thông tin về điều trị đồng thời với ticagrelor là cần thiết để giải thích các xét nghiệm chức năng tiểu cầu HIT.

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

Các cảnh báo khác

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

Ngừng sử dụng ticagrelor

Việc ngừng sử dụng đột ngột với bất kỳ liệu pháp kháng tiểu cầu nào, bao gồm cả ticagrelor, có thể làm tăng nguy cơ tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ do bệnh lý có từ trước của bệnh nhân. Do đó, nên tránh đột ngột ngừng sử dụng ticagrelor.

Cảnh báo liên quan đến tá dược

Sản phẩm này chứa ít hơn 1 mmol Natri (23 mg) trên một đơn vị liều (ứng với một viên), nên về cơ bản được xem như “không chứa Natri”.

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

Phụ nữ tuổi sinh đẻ

Phụ nữ tuổi sinh đẻ nên dùng các biện pháp tránh thai thích hợp suốt thời gian dùng ticagrelor.

Phụ nữ có 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 hệ sinh sản (xem phần Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng). Khuyến cáo không dùng ticagrelor khi đang mang thai.

Phụ nữ đang 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 cân

nhắc giữa lợi ích của việc trẻ được bú mẹ và lợi ích điều trị của mẹ trước khi quyết định nên ngưng cho con bú hay tạm dừng hoặc tránh sử dụng ticagrelor.

Ảnh hưởng đến khả năng sinh sản

Ticagrelor không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản ở giống đực hoặc giống cái trên động vật.

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

Ticagrelor không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Trong khi điều trị với ticagrelor, các triệu chứng chóng mặt và lú lẫn đã được báo cáo. Những bệnh nhân gặp phải các triệu chứng này cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC:

Tương tác thuốc

Ticagrelor là một cơ chất của enzyme 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 các thuốc là cơ chất của P-gp trong máu.

Ảnh hưởng của các thuốc khác đến ticagrelor

Các chất ức chế enzyme CYP3A4

- Các chất ức chế mạnh enzyme 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 enzyme CYP3A4 khác (clarithromycin, nefazodon, ritonavir và atazanavir) cũng có tác động tương tự và chống chỉ định dùng đồng thời với ticagrelor (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH).
- Các chất ức chế vừa phải enzyme 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 làm thay đổi AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính. Ticagrelor không ảnh hưởng đến nồng độ diltiazem trong máu. Các chất ức chế vừa phải CYP3A4 khác (ví dụ amprenavir, aprepitant, erythromycin và fluconazol) dự kiến có tác động tương tự và có thể 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 hàng ngày (3 x 200 ml). Sự gia tăng này được cho là không có sự liên quan trên lâm sàng ở hầu hết bệnh nhân.

Các chất cảm ứng enzyme CYP3A

Dùng đồng thời rifampicin với ticagrelor làm giảm 73% C_{max} và 86% AUC của ticagrelor; làm giảm 46% AUC và không làm thay đổi C_{max} của chất chuyển hóa có hoạt tính. Các chất cảm ứng enzyme 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 enzyme CYP3A mạnh có thể làm giảm nồng độ trong máu của ticagrelor.

Cyclosporin (chất ức chế P-gp và CYP3A)

Dùng đồng thời cyclosporin (600 mg) với ticagrelor làm tăng C_{max} và AUC của ticagrelor lần lượt gấp 2,3 lần và 2,8 lần; đồng thời tăng 32% AUC và giảm 15% C_{max} của chất chuyển hóa

có hoạt tính.

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) có thể gây tăng nồng độ của ticagrelor trong máu. Nếu không thể tránh dùng chung ticagrelor với các thuốc này, cần thận trọng khi dùng.

Ảnh hưởng của những thuốc khác

Các nghiên cứu tương tác được lý trên lâm sàng chứng minh dùng đồng thời ticagrelor với heparin, enoxaparin và ASA hoặc desmopressin không ảnh hưởng đến được động học của ticagrelor hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính hoặc sự kết tập tiểu cầu gây ra bởi ADP so với sử dụng đơn độc ticagrelor. Nếu có chỉ định lâm sàng, thận trọng khi kết hợp thuốc làm thay đổi quá trình đông máu với ticagrelor (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

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 P2Y₁₂ 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 nhóm thuốc 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 P2Y₁₂ nhanh, có thể cân nhắc sử dụng thuốc ức chế P2Y₁₂ dạng tiêm tĩnh mạch.

Ảnh hưởng của ticagrelor đến các thuốc khác

Các 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 và simvastatin với liều vượt quá 40 mg mỗi ngày có thể gây ra các phản ứng có hại của simvastatin và cần cân nhắc với lợi ích. 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 ở liều lớn hơn 40 mg.

- 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 được chuyển hóa bởi 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 CYP3A4 nhẹ. Không khuyến cáo dùng đồng thời ticagrelor và các thuốc là cơ chất của enzym CYP3A4 có các chỉ số điều trị hẹp (như là cisaprid và các alkaloid chẹn kênh calci) vì ticagrelor có thể gây tăng mức nồng độ trong máu với những thuốc này.

Các thuốc được chuyển hóa bởi P-gp (như digoxin, cyclosporin)

Dùng đồng thời ticagrelor làm tăng C_{max} và AUC (của digoxin) lên lần lượt 75% và 28%.

Trung bình nồng độ đáy của digoxin tăng khoảng 30% khi dùng đồng thời ticagrelor (một số trường hợp có thể tăng 2 lần). Mặt khác, khi dùng đồng thời với digoxin C_{max} và AUC của ticagrelor và chất chuyển hóa có hoạt tính không bị ảnh hưởng. Do đó, khuyến cáo theo dõi lâm sàng và/hoặc cận lâm sàng khi sử dụng đồng thời ticagrelor với các thuốc được chuyển hóa bởi P-gp và có chỉ số điều trị hẹp 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 được chuyển hóa bởi enzym CYP2C9

Dùng đồng thời ticagrelor với tolbutamid không làm thay đổi nồng độ cả 2 thuốc trong huyết tương, điều này cho thấy ticagrelor không phải là chất ức chế CYP2C9 và có thể không làm thay đổi sự chuyển hóa qua enzym CYP2C9 của các thuốc như warfarin và tolbutamid.

Thuốc viên uống tránh thai

Dùng đồng thời ticagrelor với levonorgestrel hoặc ethinyl estradiol làm tăng khoảng 20% mức tiếp xúc của ethinyl estradiol nhưng không làm thay đổi được động học của levonorgestrel. Bên cạnh đó chưa ghi nhận những ảnh hưởng đến hiệu quả về lâm sàng của levonorgestrel và ethinyl estradiol khi dùng đồng thời với ticagrelor.

Các thuốc làm chậm nhịp tim

Do có ghi nhận các trường hợp ngưng thất hầu như không triệu chứng và nhịp tim chậm, nên thận trọng khi dùng đồng thời ticagrelor với thuốc gây nhịp tim chậm. Tuy nhiên không có bằng chứng về các phản ứng có hại có ý nghĩa 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).

Ảnh hưởng đến những thuốc khác

Trong nghiên cứu PLATO, ticagrelor thường được phối hợp dài hạn 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 và cũng được phối hợp với heparin, heparin trọng lượng phân tử thấp và chất ức chế Gp IIb/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 có ý nghĩa 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 (aPTT), thời gian kích hoạt đông máu (ACT) hoặc phép phân tích yếu tố Xa. Tuy nhiên, do các tương tác dược lực học tiềm ẩn 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 ức chế 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 thuốc:

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Tóm tắt về tính an toàn

Dữ liệu an toàn của ticagrelor đã được đánh giá trong hai thử nghiệm lâm sàng trên hơn 58,000 bệnh nhân.

Trong PLATO, bệnh nhân dùng ticagrelor có tỉ lệ ngừng thuốc do tác dụng không mong muốn cao hơn clopidogrel (7,4% so với 5,4%). Trong PEGASUS, bệnh nhân dùng ticagrelor có tỉ lệ ngừng thuốc do tác dụng phụ cao hơn so với điều trị ASA đơn thuần (16,1% đối với ticagrelor 60 mg với ASA so với 8,5% đối với điều trị ASA đơn thuần). Các phản ứng có hại phổ biến nhất được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng ticagrelor là chảy máu và khó thở.

Bảng liệt kê các tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn sau đây được ghi nhận trong các nghiên cứu hoặc được báo cáo trong quá trình lưu hành thuốc.

Các tác dụng không mong muốn được phân loại theo tần suất và hệ cơ quan. Các loại tần suất được xác định theo quy ước như sau: rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$), ít gặp ($1/1.000 \leq ADR < 1/100$), hiếm gặp ($1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$), rất hiếm gặp ($ADR < 1/10.000$), chưa biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Bảng 1. Tác dụng không mong muốn theo tần suất và hệ cơ quan (SOC)

Hệ cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Chưa biết
Các khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả u nang và polyp)			Chảy máu khối u ^a	
Rối loạn hệ thống bạch huyết và máu	Rối loạn chảy máu ^b			Ban xuất huyết giảm cầu huyết khối ^c
Rối loạn hệ thống miễn dịch			Quá mẫn bao gồm phù mạch ^e	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Tăng acid uric máu ^d	Bệnh gút/ viêm khớp do gút		
Rối loạn tâm thần			Lú lẫn	
Rối loạn hệ thần kinh		Chóng mặt, ngất, nhức đầu	Xuất huyết nội sọ ^m	
Rối loạn mắt			Xuất huyết mắt ^e	
Rối loạn tai và tiền đình, ốc tai		Chóng mặt	Xuất huyết tai	
Rối loạn trên tim				Nhịp tim chậm, block nhĩ thất
Rối loạn mạch máu		Hạ huyết áp		

Hệ cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Chưa biết
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Khó thở	Chảy máu hệ hô hấp ^f		
Rối loạn tiêu hóa		Xuất huyết đường tiêu hóa ^g , tiêu chảy, buồn nôn, khó tiêu, táo bón	Xuất huyết sau phúc mạc	
Rối loạn da và mô dưới da		Chảy máu dưới da hoặc trong da ^h , phát ban, ngứa		
Mô liên kết cơ xương và xương			Chảy máu cơ ⁱ	
Rối loạn thận và tiết niệu		Chảy máu đường tiết niệu ^j		
Hệ thống sinh sản và vú			Chảy máu hệ sinh sản ^k	
Các 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 do chấn thương ^l		

- Ví dụ: xuất huyết do ung thư bàng quang, ung thư dạ dày, ung thư ruột kết.
- Ví dụ: tăng các vết bầm tím, tụ máu tự phát, xuất huyết tạng.
- Được xác định trong khi lưu hành.
- Tần suất thu được từ dữ liệu trong phòng thí nghiệm, không phải từ dữ liệu thô của các báo cáo ADR (Acid uric tăng trên mức giới hạn trên của mức bình thường từ mức chuẩn bên dưới hoặc trong phạm vi tham chiếu. Creatinin tăng trên 50% so với mức chuẩn).
- Ví dụ: xuất huyết kết mạc, võng mạc, xuất huyết nội nhãn.
- Ví dụ: chảy máu cam, ra máu.
- Ví dụ: xuất huyết nước, xuất huyết trực tràng, xuất huyết loét dạ dày.
- Ví dụ: vết bầm tím, xuất huyết da, đốm xuất huyết.
- Ví dụ: tụ máu ở khớp, xuất huyết tại cơ.
- Ví dụ: tiểu ra máu, viêm bàng quang xuất huyết.
- Ví dụ: xuất huyết âm đạo, xuất tinh ra máu, rong huyết sau mãn kinh.
- Ví dụ: vết bầm tím, tụ máu do chấn thương, xuất huyết do chấn thương.
- Ví dụ xuất huyết nội sọ tự phát, do phẫu thuật hay chấn thương

Mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc

Xuất huyết

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)

	Ticagrelor (%/năm) N = 9235	Clopidogrel (%/năm) N = 9186	Giá trị 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 phân nhóm không phẫu thuật bắc cầu mạch vành trong nghiên cứu PLATO	4,5	3,8	0,0264
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 hemoglobin hoặc ≥ 4 đơn vị hồng cầu được truyền vào máu, hoặc tử vong, hoặc xuất huyết nội 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 hemoglobin 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 hemoglobin hoặc có xuất huyết nội sọ.

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

* Giá trị p được tính từ ô 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 CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

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 vô 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 CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Xuất huyết trên phân nhóm không phẫu thuật bắc cầu mạch vành và phân nhóm không can thiệp: ticagrelor 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 đến can thiệp, tỷ lệ xuất huyết xuất hiện ở nhóm dùng ticagrelor cao hơn nhóm dùng clopidogrel (bảng 2). Việc ngưng điều trị do xuất huyết trên phân nhóm không can thiệp thường gặp ở nhóm dùng ticagrelor (2,9%) hơn clopidogrel (1,2%; $p < 0,001$).

Xuất huyết nội sọ: xuất huyết nội 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 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 rủi ro (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

	Ticagrelor 60 mg, 2 lần mỗi ngày + ASA N = 6958		ASA đơn trị N = 6996	
Tiêu chí chính an toàn	KM%	Tỷ số rủi ro (95% CI)	KM%	Giá trị p
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 (Hbg) ≥ 50 g/l, hoặc khi không có xét nghiệm Hbg 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 hemoglobin 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/ co bóp tim hoặc phẫu thuật hoặc dấu hiệu lâm sàng rõ rệt với giảm > 50 g/l hemoglobin 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 xuất huyết 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).

Xuất huyết 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). Ngừng điều trị do xuất huyết cho thấy phổ biến hơn ở nhóm ticagrelor 60 mg so với nhóm điều trị ASA đơn thuần (lần lượt 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.

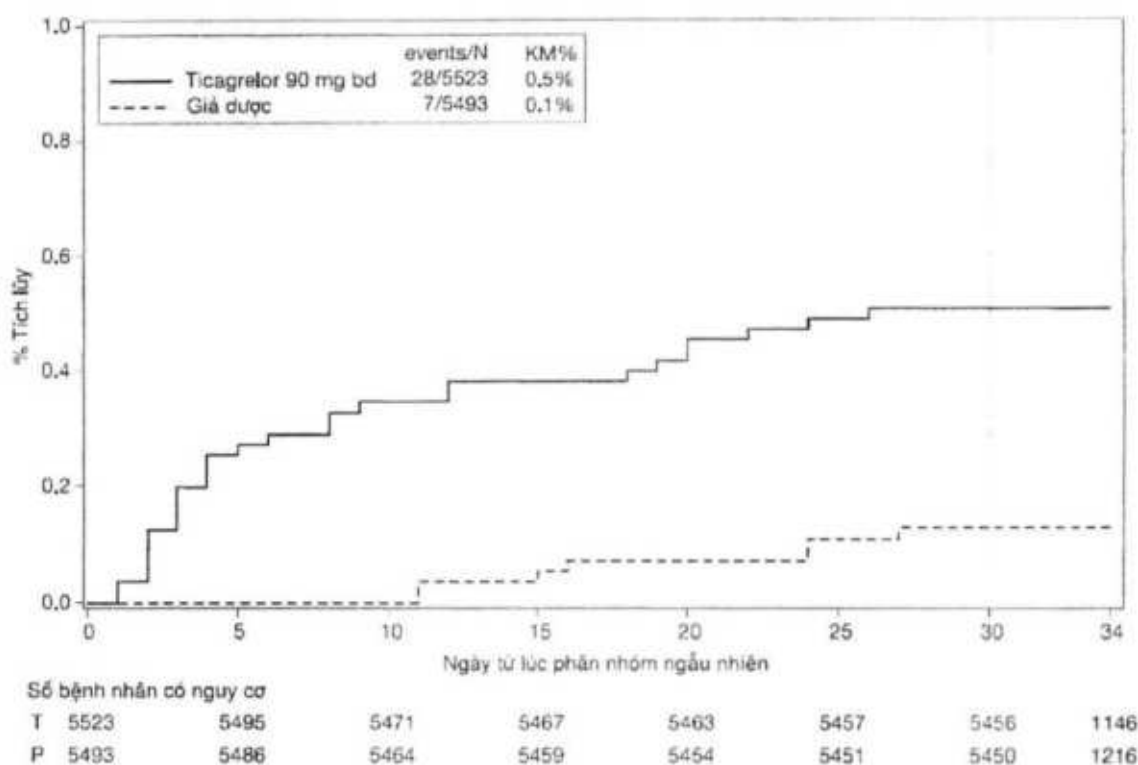
Dữ liệu xuất huyết của ticagrelor 60 mg là nhất quán trên nhiều phân tích nhóm được xác định trước (ví dụ như theo độ tuổi, giới tính, trọng lượng, chủng tộc, vùng địa lý, bệnh sẵn có, thuốc điều trị đồng thời và hồ sơ y khoa) đối với xuất huyết nặng theo TIMI, xuất huyết nặng hay nhẹ theo TIMI và xuất 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 2 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 nhất ở cả 2 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.

Xuất huyết trong nghiên cứu THALES (Giảm nguy cơ đột quỵ ở những bệnh nhân bị đột quỵ do thiếu máu cục bộ cấp tính hoặc TIA)

Đường cong Kaplan-Meier về diễn biến thời gian của các biến cố xuất huyết nặng theo GUSTO được trình bày trong Biểu đồ 1.

Biểu đồ 1 - diễn biến thời gian của các biến cố xuất huyết theo GUSTO



KM%: phần trăm Kaplan-Meier được đánh giá ở Ngày 30; T = Ticagrelor; P = giả dược; N = số lượng bệnh nhân

Xuất huyết nặng theo GUSTO: Bất kỳ trường hợp nào sau đây: xuất huyết gây tử vong, xuất huyết nội sọ (không bao gồm các biến đổi xuất huyết không triệu chứng của nhồi máu não do thiếu máu cục bộ, và ngoại trừ xuất huyết mạch máu não < 10 mm chỉ hiển thị trên hình ảnh chụp cộng hưởng từ gradient-echo), xuất huyết gây tổn thương huyết động cần can thiệp (ví dụ: huyết áp tâm thu < 90 mmHg cần truyền máu hoặc thể dịch, hoặc thuốc vận mạch/hỗ trợ co bóp hoặc phẫu thuật can thiệp).

Xuất huyết nội sọ và xuất huyết gây tử vong trong nghiên cứu THALES: có tổng số 21 trường hợp xuất huyết nội sọ (ICHs) đối với nhóm ticagrelor và 6 trường hợp ICHs đối với nhóm giả dược. Xuất huyết gây tử vong, hầu hết là ICH, xảy ra ở 11 trường hợp ở nhóm ticagrelor và 2 trường hợp ở nhóm giả dược.

Nhịp tim chậm

Trong phân nhóm nghiên cứu Holter có khoảng 3000 bệnh nhân của nghiên cứu PLATO, bệnh nhân ở nhóm ticagrelor (6,0%) bị ngừng thất nhiều hơn so với nhóm clopidogrel (3,5%) trong giai đoạn cấp tính; chiếm tỷ lệ lần lượt là 2,2% và 1,6% sau 1 tháng. Nghiên cứu PLATO, PEGASUS và THALES đã loại trừ những bệnh nhân bị tăng nguy cơ các biến cố nhịp tim chậm (ví dụ: bệnh nhân bị hội chứng nút xoang bệnh lý, block AV độ 2 hoặc độ 3 hoặc ngắt liên quan đến nhịp tim chậm và không được hỗ trợ bằng máy tạo nhịp tim).

Khó thở

Khó thở, cảm giác không thể thở được, được báo cáo từ các bệnh nhân dùng ticagrelor. Trong nghiên cứu PLATO, các loại biến cố bất lợi (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 CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG). 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 CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

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 ticagrelor, 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 ticagrelor không liên quan đến làm nặng hoặc khởi phát mới bệnh tim hoặc bệnh phổi (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG). Ticagrelor 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 CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG). 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.

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 phản ứng có hại có ý nghĩa lâm sàng có thể xuất hiện khi dùng quá liều bao gồm khó thở và ngưng thất (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN)

Cách xử trí:

Khi bị quá liều, nên ghi nhận những tác dụng không mong muốn có thể xảy ra và 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. Việc dùng quá liều ticagrelor làm kéo dài thời gian chảy máu do thuốc ức chế kết tập tiểu cầu. Liều pháp truyền tiểu cầu không có lợi về mặt lâm sàng ở những bệnh nhân bị chảy máu. Nếu có xuất huyết, nên tiến hành các biện pháp hỗ trợ thích hợp.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Mã ATC: B01AC24

Nhóm dược lý: chất ức chế kết tập tiểu cầu không phải heparin.

Cơ chế tác dụng

Ticagrelor là hoạt chất thuộc nhóm cyclopentyltriazolopyrimidin (CPTP), một thuốc dùng đường uống, ức chế trực tiếp, chọn lọc và có hồi phục thụ thể P2Y₁₂, qua đó ngăn cản quá trình hoạt hóa và kết tập tiểu cầu gây ra bởi việc gắn adenosin diphosphat (ADP) lên thụ thể P2Y₁₂ trên bề mặt tiểu cầu. Ticagrelor không tác động trực tiếp lên 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 tiến triển các biến chứng huyết khối của bệnh xơ vữa động mạch, việc ức chế kết tập tiểu cầu được chứng minh làm giảm nguy cơ mắc các biến cố tim mạch như nhồi máu cơ tim, đột quỵ hoặc tử vong.

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 làm tăng các tác dụng do adenosin gây ra ở người khỏe mạnh và bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp: giãn mạch (xác định bằng cách tăng lưu lượng máu mạch vành ở người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp; đau đầu), ức chế chức năng tiểu cầu (phát hiện thông qua xét nghiệm trong máu của người tình nguyện) và khó thở. Tuy nhiên, mối liên hệ giữa các trường hợp tăng adenosin và biểu hiện lâm sàng (ví dụ: tỉ lệ mắc bệnh - tử vong) chưa được làm sáng tỏ.

Tác động dược lực học

Sự khởi phát tác dụng

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

ticagrelor sau 0,5 giờ sử dụng liều nạp 180 mg đạt khoảng 41%, IPA tối đa đạt 89% sau khi dùng thuốc 2 - 4 giờ và duy trì trong 2 - 8 giờ. 90% bệnh nhân có IPA ở mức độ cuối cùng đạt >70% sau 2 giờ dùng thuốc.

Sự kéo dài tác dụng

Nếu có kế hoạch phẫu thuật bắc cầu mạch vành, nguy cơ chảy máu do ticagrelor sẽ tăng lên so với clopidogrel khi ngừng sử dụng ticagrelor trong vòng ít hơn 96 giờ trước khi làm thủ thuật.

Chuyển đổi thuốc

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

Hiệu quả và an toàn trên lâm sàng

Nghiên cứu PLATO

Nghiên cứu PLATO được thực hiện trên 18.624 bệnh nhân với điều kiện: trong vòng 24 giờ có các triệu chứng của đau thắt ngực không ổn định (UA), nhồi máu cơ tim không có ST chênh lên (NSTEMI) hoặc nhồi máu cơ tim có ST chênh lên (STEMI), 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).

Trên nền điều trị ASA hằng ngày, dùng ticagrelor liều 90 mg x 2 lần/ngày cho thấy hiệu quả vượt trội hơn sử dụng clopidogrel liều 75 mg mỗi ngày trên tiêu chí gộp bao gồm tử vong do bệnh tim mạch (BTM), nhồi máu cơ tim (NMCT) hoặc đột quỵ (ĐQ), với sự khác biệt rõ rệt về tiêu chí tử vong do bệnh tim mạch và nhồi máu cơ tim. Các bệnh nhân tham gia nghiên cứu sử dụng liều nạp 300 mg clopidogrel (có thể lên đến 600 mg nếu có can thiệp mạch vành qua da (PCI)) hoặc 180 mg ticagrelor.

Nghiên cứu đã cho kết quả trong thời gian ngắn (sau 30 ngày, mức giảm nguy cơ tuyệt đối – ARR đạt 0,6% và mức giảm nguy cơ tương đối – RRR đạt 12%), với hiệu quả điều trị ổn định suốt 12 tháng: ARR: 1,9% và RRR: 16%. Kết quả cho thấy thời gian điều trị bằng ticagrelor có thể lên đến 12 tháng (xem phần LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG). 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 91 bệnh nhân giúp ngăn ngừa 1 trường hợp tử vong tim mạch (Xem biểu đồ 2 và bảng 4).

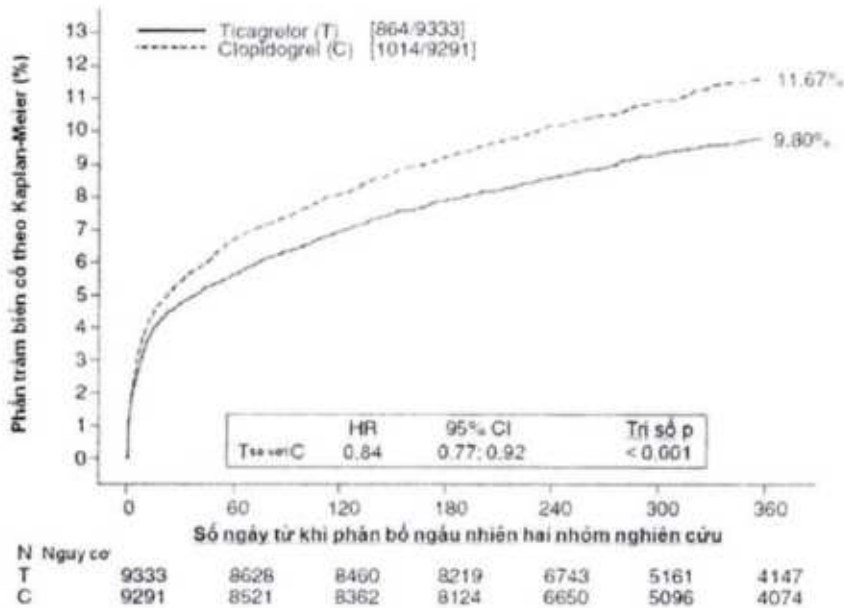
Hiệu quả điều trị của ticagrelor cao hơn clopidogrel được ghi nhận nhất quán trên nhiều phân nhóm bệnh nhân phân loại theo: cân nặng; giới tính; tiền sử bị bệnh đái tháo đường; có cơn thiếu máu não thoáng qua (hay đột quỵ không xuất huyết) hoặc tái thông mạch máu; điều trị đồng thời các thuốc: heparin, chất ức chế GpIIb/IIIa và ức chế bơm proton (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc); biến cố sau cùng tại thời điểm nghiên cứu (STEMI, NSTEMI hoặc UA) và liệu pháp điều trị được phân bổ ngẫu nhiên (điều trị xâm lấn hoặc nội khoa).

Đã ghi nhận có sự tương tác điều trị không đáng kể dựa trên nơi thực hiện nghiên cứu: theo đó nhóm dùng ticagrelor cho tỉ số rủi ro (HR - Hazard ratio) trên tiêu chí chính tốt hơn ở hầu

hết các vùng nghiên cứu nhưng lại kém hơn nhóm dùng clopidogrel khi nghiên cứu ở Bắc Mỹ (chiếm tỉ lệ khoảng 10% quần thể nghiên cứu) (giá trị $p=0,045$).

Các nghiên cứu thăm dò gợi ý mối liên quan có thể xảy ra với liều dùng ASA: đã ghi nhận việc giảm hiệu quả trên nhóm dùng ticagrelor khi tăng liều ASA. Khuyến cáo nên dùng liều duy trì hằng ngày ASA là 75-150 mg khi kết hợp với ticagrelor (xem phần liều dùng và cách dùng, cảnh báo và thận trọng).

Biểu đồ 2 trình bày đánh giá nguy cơ xảy ra biến cố đầu tiên trên tiêu chí gộp chung về hiệu quả điều trị



Biểu đồ 2: Phân tích tiêu chí gộp chung chính trên lâm sàng, bao gồm: tử vong do bệnh tim mạch, nhồi máu cơ tim và đột quỵ (trong nghiên cứu PLATO)

Ticagrelor làm giảm tần suất xuất hiện 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 4)

Bảng 4: Các biến cố lâm sàng trong nghiên cứu PLATO

	Ticagrelor (% bệnh nhân có biến cố) N = 9333	Clopidogrel (% bệnh nhân có biến cố) N = 9291	ARR ^a (%/năm)	RRR ^a (%) (95% CI)	p- giá trị
Tử vong do BTM, NMCT (không bao gồm NMCT thâm lạng) hoặc ĐQ	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 ^d
Tử vong do BTM	3,8	4,8	1,1	21 (9; 31)	0,0013
NMCT (không bao gồm NMCT thâm lạng) ^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

	Ticagrelor (% bệnh nhân có biến cố) N = 9333	Clopidogrel (% bệnh nhân có biến cố) N = 9291	ARR ^a (%/năm)	RRR ^a (%) (95% CI)	p- giá trị
Tử vong do mọi nguyên nhân, NMCT (không bao gồm NMCT thâm lạng) hoặc ĐQ	9,7	11,5	2,1	16 (8; 23)	0,0001
Tử vong do BTM, tổng số ca NMCT, ĐQ, thiếu máu cục bộ (TMCB) tái phát nghiêm trọng, TMCB 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 ^d
Huyết khối trong stent	1,2	1,7	0,6	32 (8; 49)	0,0123 ^d

^a ARR = giảm nguy cơ tuyệt đối; RRR = mức giảm nguy cơ tương đối = (1-HR) x 100%. Giá trị RRR âm cho thấy mức tăng nguy cơ tương đối.

^b Loại trừ NMCT thâm lạng.

^c Tổng số ca NMCT bao gồm cả NMCT thâm lạng, với ngày xảy ra biến cố là ngày phát hiện bệnh.

^d Giá trị ý nghĩa không đáng kể; tất cả những thử khác đều có ý nghĩa thống kê được xác định bằng phép kiểm theo bậc.

Phân nhóm có theo dõi điện tâm đồ liên tục (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 bệnh nhân ngưng thất trên 3 giây. Tỷ lệ bệnh nhân bị ngưng thất khi sử dụng ticagrelor (6%) cao hơn so với dùng clopidogrel (3,5%) trong giai đoạn cấp và sau 1 tháng tỷ lệ này đạt 2,2% ở nhóm dùng ticagrelor so với 1,6% ở nhóm dùng clopidogrel.

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 alen chức năng quy định CYP2C19, nhưng lại tương tự như clopidogrel ở những bệnh nhân không bị mất alen chức năng.

Tiêu chí kết hợp về hiệu quả và an toàn trong nghiên cứu PLATO

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 ticagrelor 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.

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

Nghiên cứu THALES

Nghiên cứu THALES (NCT03354429) là một nghiên cứu thiết kế song song, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với nhóm giả dược; được thực hiện trên 11.016 bệnh nhân đột quỵ do thiếu máu cục bộ cấp tính hoặc cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua (TIA). Biến cố chính của nghiên cứu này là sự xuất hiện của kết hợp đột quỵ và tử vong trong vòng 30 ngày. Đột quỵ do thiếu máu cục bộ được đánh giá là một trong những biến cố của nghiên cứu phụ.

Bệnh nhân tham gia nghiên cứu với các điều kiện: ≥ 40 tuổi, bị đột quỵ thiếu máu cục bộ cấp tính không do tim mạch (thang điểm NIHSS ≤ 50 hoặc nguy cơ cao TIA (được định nghĩa theo thang điểm ABCD2 ≥ 6 hoặc hẹp xơ vữa động mạch một bên $\geq 50\%$ trong động mạch cảnh trong hoặc một động mạch nội sọ). Những bệnh nhân không đủ điều kiện tham gia nghiên cứu gồm bệnh nhân dùng thuốc tan huyết khối hoặc phẫu thuật cắt huyết khối trong vòng 24 giờ trước khi chia nhóm ngẫu nhiên.

Trong vòng 24 giờ kể từ khi khởi phát đột quỵ do thiếu máu cục bộ cấp tính hoặc TIA, bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên dùng ticagrelor (90 mg x 2 lần mỗi ngày, với liều tải ban đầu là 180 mg) hoặc giả dược trong 30 ngày, trên nền aspirin liều khởi đầu 300-325 mg sau đó 75-100 mg mỗi ngày. Thời gian điều trị trung bình là 31 ngày.

Ticagrelor vượt trội hơn giả dược trong việc giảm tỷ lệ biến cố chính (kết hợp đột quỵ và tử vong), tương ứng với giảm nguy cơ tương đối (RRR) 17% và giảm nguy cơ tuyệt đối (ARR) 1,1% (bảng 2). Hiệu quả được thúc đẩy chủ yếu bởi sự giảm đáng kể đột quỵ của biến cố chính (19% RRR, 1,1% ARR).

Bảng 5: Tần suất xảy ra biến cố kết hợp chính, các thành phần của biến cố kết hợp chính và biến cố phụ (THALES)

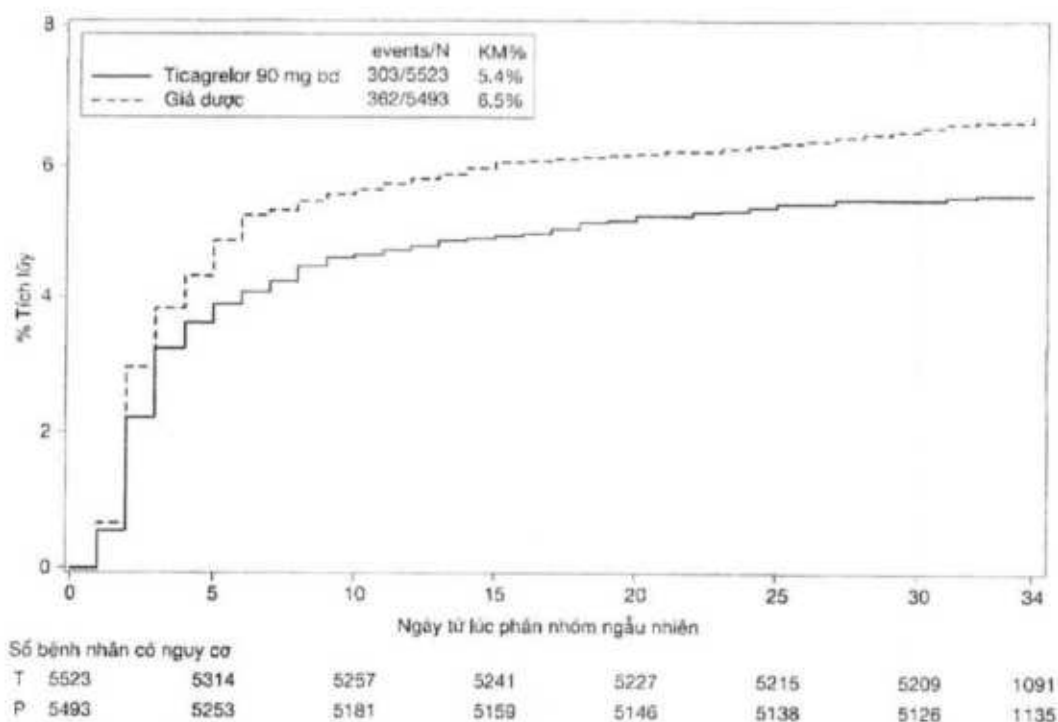
	Phác đồ Ticagrelor N = 5523		Giả dược N = 5493		HR (95% CI)	Giá trị p
	n (bệnh nhân gặp biến cố)	KM%	n (bệnh nhân gặp biến cố)	KM%		
Thời điểm gặp cơn đột quỵ đầu tiên hoặc tử vong	303	5,4%	362	6,5%	0,83 (0,71; 0,96)	0,015
Thời điểm gặp cơn đột quỵ đầu tiên*	284	5,1%	347	6,3%	0,81 (0,69; 0,95)	
Thời điểm tử vong*	36	0,6%	27	0,5%	1,33 (0,81; 2,19)	
Biến cố phụ/bổ sung						
Thời điểm gặp cơn đột quỵ do thiếu máu cục bộ đầu tiên	276	5,0%	345	6,2%	0,79 (0,68; 0,93)	0,004

CI = khoảng tin cậy; HR = tỷ số rủi ro; KM = Phần trăm Kaplan-Meier được tính ở 30 ngày; N = số bệnh nhân

* Số lượng bệnh nhân gặp biến cố. Ở lần đầu tiên bị đột quỵ, bệnh nhân tử vong được khám nghiệm tại thời điểm tử vong.

Đường cong Kaplan-Meier (biểu đồ 3) cho thấy sự xuất hiện đầu tiên của biến cố kết hợp chính đột quỵ và tử vong.

Biểu đồ 3: Lần đầu xuất hiện đột quỵ hoặc tử vong (THALES)



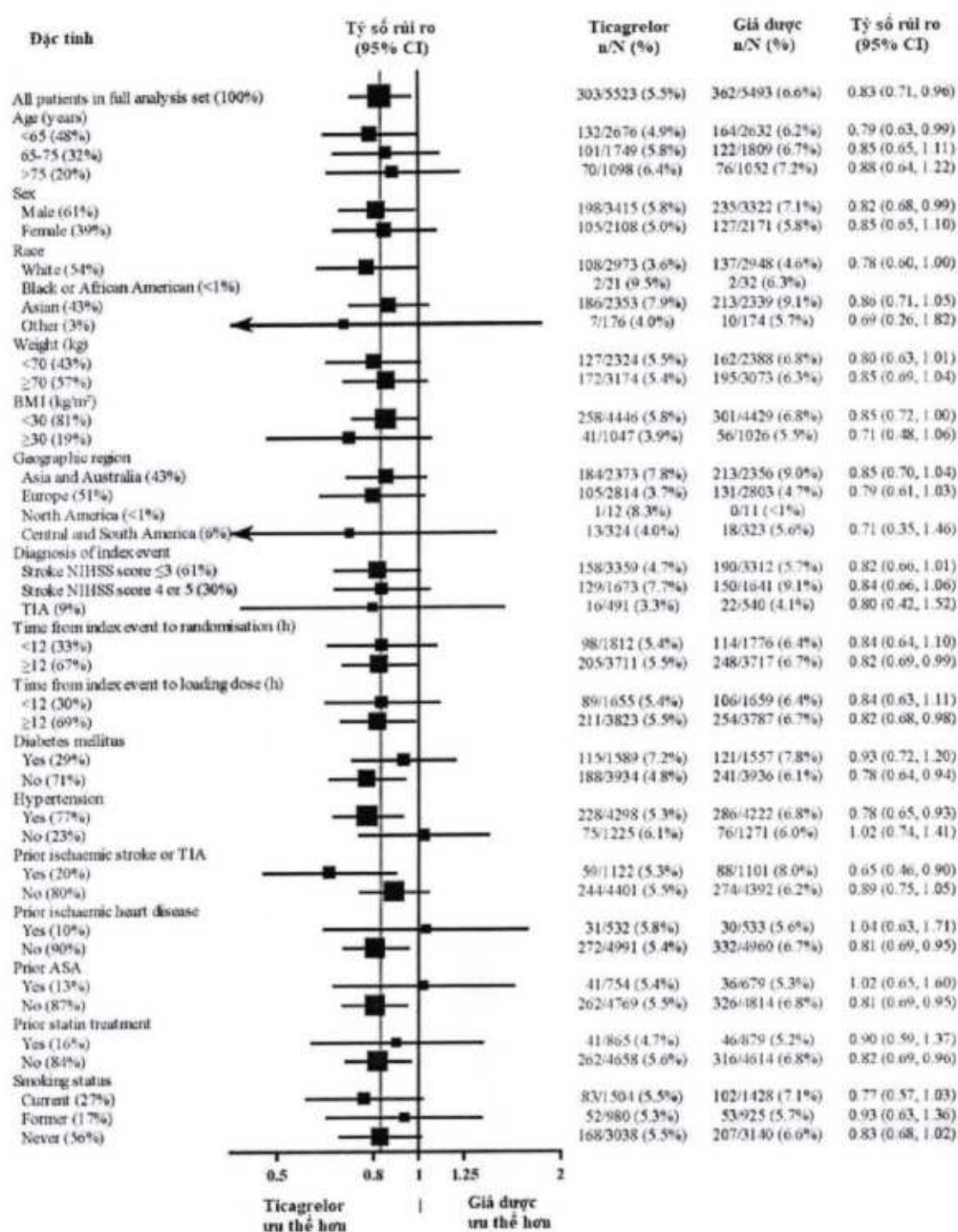
KM%: Tỷ lệ phần trăm Kaplan-Meier được đánh giá ở Ngày 30; T = Ticagrelor; P = giả được; N = số bệnh nhân

Hiệu quả điều trị của Ticagrelor đối với đột quỵ và tử vong được tích lũy trong 10 ngày đầu tiên và duy trì trong 30 ngày.

Mặc dù không được nghiên cứu, điều này cho thấy rằng việc điều trị ngắn hơn có thể mang lại lợi ích tương tự và giảm nguy cơ chảy máu.

Hiệu quả điều trị của Ticagrelor nhìn chung tương tự giữa các phân nhóm đã xác định trước (biểu đồ 4).

Biểu đồ 4: Phân tích phân nhóm của ticagrelor 90 mg (THALES)



Lưu ý: Biểu đồ trên trình bày các hiệu quả trong các phân nhóm khác nhau, tất cả đều là các đặc tính cơ bản và đã được xác định từ trước. Giới hạn tin cậy 95% được hiển thị không tính đến có bao nhiêu phép so sánh đã được thực hiện, cũng như không phản ánh ảnh hưởng của một yếu tố đặc thù sau khi điều chỉnh tất cả các yếu tố khác. Tính đồng nhất hoặc không đồng nhất biểu kiến giữa các nhóm đã không còn được diễn giải quá mức (over-interpreted).

Ở ngày 30, có sự giảm tuyệt đối 1,2% (95% CI: -2,1%; -0,3%) về tỷ lệ đột quỵ và tử vong không do xuất huyết (ngoại trừ xuất huyết gây tử vong) có lợi cho ticagrelor (294 trường hợp: 5,3%) so với giả được (359 biến cố: 6,5%) trong dân số phân bố ngẫu nhiên ban đầu. Trong cùng một dân số, có tăng tuyệt đối 0,4% (95% CI: 0,2%; 0,6%) về tỷ lệ chảy máu nặng theo GUSTO bất lợi cho ticagrelor (28 biến cố: 0,5%) so với giả được (7 biến cố: 0,1%).

Đối tượng trẻ em

Trong nghiên cứu pha 3 ngẫu nhiên, mù đôi, nhóm song song (HESTIA 3), có 193 bệnh nhi (từ 2 tuổi đến dưới 18 tuổi) bị bệnh hồng cầu hình liềm được chọn ngẫu nhiên vào nhóm dùng giả được hoặc nhóm dùng ticagrelor liều từ 15 mg đến 45 mg hai lần mỗi ngày tùy theo cân nặng. Ticagrelor gây ức chế tiểu cầu trung vị 35% trước khi uống thuốc (pre-dose) và 56% sau khi uống thuốc 2 giờ ở trạng thái ổn định. Không có lợi ích điều trị của ticagrelor trên tỷ lệ các cơn tắc mạch so với nhóm dùng giả được.

Cơ quan Quản lý thuốc châu Âu đã miễn trừ việc bắt buộc nộp các kết quả nghiên cứu về ticagrelor trên tất cả các nhóm trẻ em đối với chỉ định đã được phê duyệt.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Ticagrelor có dược động học tuyến tính. Nồng độ và thời gian tiếp xúc với ticagrelor và chất chuyển hóa có hoạt tính (AR-C124910XX) tỉ lệ với liều đưa vào (lên đến khoảng 1260 mg).

Hấp thu

Ticagrelor hấp thu nhanh với T_{max} trung bình khoảng 1,5 giờ. Sự hình thành chất chuyển hóa chính AR-C124910XX (cũng có hoạt tính) từ ticagrelor được diễn ra nhanh với T_{max} trung bình khoảng 2,5 giờ. Sau khi uống 90 mg ticagrelor trong điều kiện nhịn ăn ở người khỏe mạnh lúc đói, C_{max} đạt 529 ng/ml và AUC đạt 3,451 ng*h/ml. Tỷ lệ chuyển hóa thuốc tính theo: C_{max} : 0,28 đối và AUC: 0,42.

Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình của ticagrelor ước lượng khoảng 36%. Việc dùng một bữa ăn giàu chất béo làm tăng 21% AUC của ticagrelor và giảm 22% C_{max} của chất chuyển hóa có hoạt tính nhưng không ảnh hưởng đến C_{max} của ticagrelor và 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 sau đó uống hoặc dùng qua ống thông dạ dày cho sinh khả dụng tương đương 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 của thuốc trong máu ở viên bị nghiền rồi phân tán trong nước cao hơn so với viên nguyên vẹn ở thời điểm khởi đầu (lần lượt 0,5 và 1 giờ sau khi uống), tuy nhiên không khác biệt sau từ 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 (trên 99,0%).

Chuyển hóa

CYP3A4 là enzyme chuyển hóa chính của ticagrelor tạo thành chất chuyển hóa có hoạt tính và sự tương tác với các cơ chất khác của enzyme 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 P2Y₁₂. 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

Ticagrelor được thải trừ chủ yếu qua gan. Khi sử dụng ticagrelor được đánh dấu phóng xạ, hoạt tính phóng xạ được phục hồi khoảng 84% (57,8% ở phân, 26,5% ở nước tiểu). Nồng độ ticagrelor và chất chuyển hóa có hoạt tính trong nước tiểu đều thấp hơn 1% so với liều dùng. Chất chuyển hóa có hoạt tính rất có thể được thải trừ chủ yếu qua 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 đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Quan sát thấy mức độ phơi nhiễm của 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 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 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 và 45mg hai lần mỗi ngày. Dựa trên phân tích dược động học trên nhóm đối tượng này, AUC trung bình nằm trong khoảng từ 1095ng*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 mức độ phơi nhiễm của 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

Mức độ phơi nhiễm ticagrelor thấp hơn khoảng 20% và mức độ phơi nhiễm 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.

Ở những bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối có chạy thận nhân tạo, AUC và C_{max} của ticagrelor 90 mg dùng mỗi ngày khi chưa lọc máu cao hơn 38% và 51% so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Ghi nhận có sự gia tăng nồng độ tiếp xúc tương tự khi ticagrelor được dùng ngay trước khi lọc máu (lần lượt là AUC 49% và C_{max} 61%), điều này cho thấy

ticagrelor không bị thâm tách. Nồng độ tiếp xúc các chất chuyển hóa có hoạt tính tăng với mức độ thấp hơn (AUC 13-14% và C_{max} 17-36%). Hiệu quả ức chế tác dụng kết tập tiểu cầu (IPA) của ticagrelor không phụ thuộc vào lọc máu ở bệnh nhân mắc bệnh suy thận giai đoạn cuối và tương tự với 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, trong khi chỉ số IPA là tương đương giữa những bệnh nhân suy gan nhẹ và người khỏe mạnh. Không cần điều chỉnh liều trên bệnh nhân suy gan nhẹ.

Ticagrelor chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan nặng và không có thông tin được động học ở bệnh nhân suy gan trung bình. Ở những bệnh nhân có một hoặc nhiều chỉ số xét nghiệm chức năng gan ban đầu ở mức tăng trung bình hoặc nặng, nồng độ ticagrelor trung bình trong máu tương đương hoặc tăng nhẹ so với những người có xét nghiệm chức năng gan bình thường. Không khuyến cáo 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 bệnh nhân da trắng. Bệnh nhân da đen có sinh khả dụng thấp hơn 18% so với bệnh nhân da trắng. Theo các nghiên cứu lâm sàng mức độ phơi nhiễm (C_{max} và AUC) của ticagrelor ở bệnh nhân Nhật Bản cao hơn khoảng 40% (20% sau khi điều chỉnh theo trọng lượng cơ thể) so với người da trắng. Sự phơi nhiễm ở những bệnh nhân người Tây Ban Nha hoặc La tinh cũng tương tự như ở người da trắng.

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

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN: TCCS.

Sản phẩm của: CÔNG TY CỔ PHẦN TRAPHACO

75 Yên Ninh - Ba Đình - Hà Nội

Điện thoại liên hệ: 18006612

Sản xuất tại: CÔNG TY TNHH TRAPHACO HƯNG YÊN

Thôn Bình Lương - Xã Tân Quang - Huyện Văn Lâm - Tỉnh Hưng Yên

Người soạn thảo: Long
Người kiểm tra: Hạnh
Ngày kiểm tra: 25/02/2025