

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

FABA-TICA

Viên nén bao phim

ĐỀ XA TÂM TAY TRẺ EM

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC

1. THÀNH PHẦN: Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần được chất:

Ticagrelor 90mg

Thành phần tá dược: mannitol, dicalci phosphat, hydroxypropylcellulose (HPC-L), magnesi stearat, natri starch glycolat (DST), opadry AMB II (Polyvinyl alcohol, talc, titanium dioxide, glyceryl mono and dicaprylocaprata, sodium lauryl sulfate), oxyd sắt vàng vừa đủ 1 viên.

2. DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén bao phim.

Mô tả: Viên nén tròn bao phim, màu vàng, hai mặt lõm, mặt viên nhẵn, cạnh viên lảnh lặt.

3. CHỈ ĐỊNH

Ticagrelor, dùng đồng thời với acid acetylsalicylic (ASA), được chỉ định để phòng ngừa các biến cố huyết khối do xơ vữa động mạch ở bệnh nhân trưởng thành mắc

- Hội chứng mạch vành cấp (ACS) hoặc
- Tiền sử nhồi máu cơ tim (MI) và nguy cơ cao tiến triển biến cố huyết khối do xơ vữa động mạch.

4. CÁCH DÙNG - LIỀU DÙNG:

Liều dùng:

Bệnh nhân sử dụng ticagrelor cần dùng đồng thời aspirin (ASA) với liều duy trì thấp hàng ngày từ 75-150 mg, trừ khi có chống chỉ định cụ thể.

Hội chứng mạch vành cấp tính (ACS)

Điều trị bằng ticagrelor nên được bắt đầu bằng liều nạp duy nhất 180 mg (tương đương hai viên 90 mg) và sau đó tiếp tục dùng liều 90 mg hai lần mỗi ngày. Khuyến cáo nên điều trị bằng ticagrelor hai lần mỗi ngày trong 12 tháng cho bệnh nhân ACS trừ khi có chỉ định ngừng thuốc trên lâm sàng.

Có thể cân nhắc ngừng ASA sau 3 tháng ở những bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp (ACS) đã trải qua thủ thuật can thiệp mạch vành qua da (PCI) và có nguy cơ chảy máu cao. Trong trường hợp đó, nên tiếp tục dùng ticagrelor đơn trị liệu kháng tiểu cầu trong 9 tháng.

Tiền sử nhồi máu cơ tim (MI)

Ở bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim, ticagrelor được sử dụng trong giai đoạn điều trị ban đầu với liều 90 mg, uống hai lần mỗi ngày, trong ít nhất 12 tháng, đặc biệt ở bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp (ACS) có nguy cơ cao xảy ra biến cố huyết khối do xơ vữa động mạch.

Sau khi hoàn tất tối thiểu 1 năm điều trị ban đầu bằng ticagrelor liều 90 mg, ở những bệnh nhân cần tiếp tục điều trị kéo dài và có nguy cơ cao biến cố huyết khối do xơ vữa động mạch, liều duy trì khuyến cáo của ticagrelor là 60 mg, uống hai lần mỗi ngày. Việc điều trị duy trì có thể được tiếp tục liên tục, không cần ngắt quãng, như là liệu pháp tiếp nối sau giai đoạn điều trị ban đầu bằng ticagrelor liều 90 mg, hoặc sau điều trị bằng thuốc ức chế thụ thể adenosine diphosphate (ADP) khác ở bệnh nhân ACS có nguy cơ cao. Điều trị duy trì bằng ticagrelor cũng có thể được bắt đầu trong vòng 2 năm kể từ thời điểm xảy ra nhồi máu cơ tim, hoặc trong vòng 1 năm sau khi ngừng điều trị bằng thuốc ức chế thụ thể ADP trước đó. Dữ liệu về hiệu quả và độ an toàn của ticagrelor khi điều trị kéo dài quá 3 năm còn hạn chế.

Trong trường hợp cần chuyển đổi từ thuốc chống kết tập tiểu cầu khác sang ticagrelor, liều ticagrelor đầu tiên nên được dùng sau 24 giờ kể từ liều cuối cùng của thuốc trước đó.

Quên liều

Cần tránh việc gián đoạn điều trị. Bệnh nhân quên một liều ticagrelor chỉ uống một viên (liều tiếp theo) vào đúng giờ đã định.

Các nhóm dân số đặc biệt

Người già

Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi.

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận.

Suy gan

Ticagrelor chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan nặng, do đó chống chỉ định sử dụng ở những bệnh nhân này. Thông tin về việc sử dụng ticagrelor ở bệnh nhân suy gan trung bình còn hạn chế. Không khuyến cáo điều chỉnh liều, nhưng nên thận trọng khi sử dụng ticagrelor. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ.

Dân số nhi khoa

Tính an toàn và hiệu quả của ticagrelor ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được xác định. Không có bằng chứng đáng tin cậy về việc sử dụng ticagrelor ở trẻ em mắc bệnh hồng cầu hình liềm.

Cách dùng:

Dùng đường uống.

Ticagrelor có thể dùng cùng hoặc không cùng thức ăn.

Đối với bệnh nhân không thể nuốt trọn viên thuốc, có thể nghiền viên thuốc thành bột mịn, hòa với nửa cốc nước và uống ngay. Tráng lại cốc bằng nửa cốc nước và uống hết. Hỗn hợp này cũng có thể được dùng qua ống thông mũi dạ dày (loại CH8 hoặc cao hơn). Điều quan trọng là phải tráng ống thông mũi dạ dày bằng nước sau khi dùng hỗn hợp.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào.
- Đang bị chảy máu do bệnh lý.
- Tiền sử bị xuất huyết não.
- Suy gan nặng.
- Chống chỉ định dùng đồng thời ticagrelor với chất ức chế mạnh CYP3A4 (như ketoconazol, clarithromycin, nefazodon, ritonavir và atazanavir), vì dùng đồng thời có thể dẫn đến làm tăng đáng kể mức độ tiếp xúc với ticagrelor.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Nguy cơ chảy máu

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

- Bệnh nhân có nguy cơ chảy máu (ví dụ do chấn thương gần đây, phẫu thuật gần đây, rối loạn đông máu, đang chảy máu đường tiêu hóa hoặc gần đây) hoặc có nguy cơ cao bị chấn thương. Chống chỉ định sử dụng ticagrelor cho bệnh nhân đang bị chảy máu bệnh lý, có tiền sử xuất huyết nội sọ và suy gan nặng.
- Bệnh nhân đang dùng đồng thời các loại thuốc có thể làm tăng nguy cơ chảy máu (ví dụ thuốc kháng viêm không steroid (NSAID), thuốc chống đông máu đường uống và/hoặc thuốc tiêu sợi huyết) trong vòng 24 giờ sau khi dùng ticagrelor.

Trong hai nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên (TICO và TWILIGHT) trên những bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp (ACS) đã trải qua thủ thuật PCI với stent giải phóng thuốc, việc ngừng ASA sau 3 tháng điều trị kháng tiểu cầu kép bằng ticagrelor và ASA (DAPT), và tiếp tục dùng ticagrelor như một liệu pháp kháng tiểu cầu đơn độc (SAPT) trong 9 và 12 tháng, đã được chứng minh là làm giảm nguy cơ chảy máu mà không làm tăng nguy cơ các biến cố tim mạch bất lợi nghiêm trọng (MACE) so với việc tiếp tục DAPT. Quyết định ngừng ASA sau 3 tháng và tiếp tục dùng ticagrelor như một liệu pháp kháng tiểu cầu đơn độc trong 9 tháng ở những bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao nên dựa trên đánh giá lâm sàng, cân nhắc giữa nguy cơ chảy máu và nguy cơ biến cố huyết khối.

Truyền tiểu cầu không đảo ngược tác dụng kháng tiểu cầu của ticagrelor ở người tình nguyện khỏe mạnh và khó có thể mang lại lợi ích lâm sàng ở bệnh nhân chảy máu. Vì việc dùng đồng thời ticagrelor với desmopressin không làm giảm thời gian chảy máu, desmopressin khó có thể hiệu quả trong việc kiểm soát các biến cố chảy máu lâm sàng.

Liệu pháp chống tiêu sợi huyết (acid aminocaproic hoặc acid tranexamic) và/hoặc liệu pháp yếu tố VIIa tái tổ hợp có thể làm tăng khả năng cầm máu. Có thể tiếp tục sử dụng Ticagrelor sau khi xác định và kiểm soát được nguyên nhân chảy máu.

Phẫu thuật

Bệnh nhân nên được khuyến thông báo cho bác sĩ và nha sĩ rằng họ đang dùng ticagrelor trước khi lên lịch phẫu thuật và trước khi dùng bất kỳ loại thuốc mới nào.

Ở những bệnh nhân trong nghiên cứu PLATO trải qua phẫu thuật bắc cầu động mạch vành (CABG), ticagrelor gây chảy máu nhiều hơn clopidogrel khi ngừng thuốc trong vòng 1 ngày trước phẫu thuật, nhưng tỷ lệ chảy máu nặng tương đương với clopidogrel sau khi ngừng thuốc 2 ngày trở lên trước phẫu thuật. Nếu bệnh nhân phải phẫu thuật theo yêu cầu và không mong muốn tác dụng chống tiểu cầu, nên ngừng ticagrelor 5 ngày trước phẫu thuật.

Bệnh nhân có tiền sử bị đột quỵ thiếu máu cục bộ

Bệnh nhân ACS có tiền sử đột quỵ do thiếu máu cục bộ có thể được điều trị bằng ticagrelor trong tối đa 12 tháng (nghiên cứu PLATO).

Trong nghiên cứu PEGASUS, bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim kèm đột quỵ thiếu máu cục bộ không được đưa vào nghiên cứu. Do đó, do thiếu dữ liệu, không khuyến cáo điều trị quá một năm cho những bệnh nhân này.

Suy gan

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

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

Theo dõi Holter ECG cho thấy tần suất các cơn ngưng thất (chủ yếu không triệu chứng) tăng lên trong quá trình điều trị bằng ticagrelor so với clopidogrel. Những bệnh nhân có nguy cơ cao bị các biến cố nhịp chậm (ví dụ: bệnh nhân không đặt máy tạo nhịp tim mắc hội chứng nút xoang bệnh lý, block nhĩ thất độ 2 hoặc độ 3 hoặc ngắt liên quan đến nhịp chậm) đã bị loại khỏi các nghiên cứu chính đánh giá tính an toàn và hiệu quả của ticagrelor. Do đó, do kinh nghiệm lâm sàng còn hạn chế, nên thận trọng khi sử dụng ticagrelor ở những bệnh nhân này.

Ngoài ra, cần thận trọng khi dùng ticagrelor đồng thời với các thuốc được biết là gây chậm nhịp tim. Tuy nhiên, không có bằng chứng nào về phản ứng có hại đáng kể trên lâm sàng được ghi nhận trong thử nghiệm PLATO sau khi dùng đồng thời với một hoặc nhiều thuốc được biết là gây chậm nhịp tim (ví dụ: 96% thuốc chẹn beta, 33% thuốc chẹn kênh canxi diltiazem và verapamil và 4% digoxin).

Trong nghiên cứu phụ Holter trong PLATO, nhiều bệnh nhân bị ngưng thất ≥ 3 giây khi dùng ticagrelor hơn là dùng clopidogrel trong giai đoạn cấp của hội chứng mạch vành cấp. Sự gia tăng số lần ngưng thất được phát hiện bằng Holter khi dùng ticagrelor cao hơn ở những bệnh nhân suy tim mạn tính (CHF) so với tổng thể dân số nghiên cứu trong giai đoạn cấp của hội chứng mạch vành cấp, nhưng không xảy ra sau một tháng dùng ticagrelor hoặc khi so sánh với clopidogrel. Không có hậu quả lâm sàng bất lợi nào liên quan đến sự mất cân bằng này (bao gồm ngất hoặc đặt máy tạo nhịp) ở nhóm bệnh nhân này.

Các biến cố loạn nhịp chậm và block nhĩ thất đã được báo cáo trong quá trình hậu mãi ở những bệnh nhân dùng ticagrelor, chủ yếu ở những bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp (ACS), trong đó thiếu máu cục bộ cơ tim và các thuốc dùng đồng thời làm giảm nhịp tim hoặc ảnh hưởng đến dẫn truyền tim là những yếu tố gây nhiều tiềm ẩn. Tình trạng lâm sàng của bệnh nhân và các thuốc dùng đồng thời nên được đánh giá là những nguyên nhân tiềm ẩn trước khi điều chỉnh liệu pháp điều trị.

Khó thở

Khó thở đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng ticagrelor. Khó thở thường ở mức độ nhẹ đến trung bình và thường tự khỏi mà không cần ngừng thuốc. Bệnh nhân hen suyễn/bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) có thể có nguy cơ tuyệt đối bị khó thở cao hơn khi dùng ticagrelor. Cần thận trọng khi sử dụng ticagrelor ở những bệnh nhân có tiền sử hen suyễn và/hoặc COPD. Cơ chế tác dụng chưa được làm rõ. Nếu bệnh nhân báo cáo bị khó thở mới, kéo dài hoặc nặng hơn, cần được điều tra đầy đủ và nếu không dung nạp được, nên ngừng điều trị bằng ticagrelor.

Ngưng thở trung ương khi ngủ

Ngưng thở trung ương khi ngủ, bao gồm cả nhịp thở Cheyne-Stokes, đã được báo cáo trong quá trình hậu mãi ở những bệnh nhân dùng ticagrelor. Nếu nghi ngờ ngưng thở trung ương khi ngủ, cần xem xét đánh giá lâm sàng thêm.

Tăng Creatinin

Nồng độ creatinine có thể tăng trong quá trình điều trị bằng ticagrelor. Cơ chế chưa được làm rõ. Cần kiểm tra chức năng thận theo hướng dẫn y khoa thường quy. Ở những bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp (ACS), khuyến cáo nên kiểm tra chức năng thận một tháng sau khi bắt đầu điều trị bằng ticagrelor, đặc biệt chú ý đến bệnh nhân ≥ 75 tuổi, bệnh nhân suy thận trung bình/nặng và những người đang điều trị đồng thời với thuốc chẹn thụ thể angiotensin (ARB).

Tăng acid uric

Tăng acid uric máu có thể xảy ra trong quá trình điều trị bằng ticagrelor. Cần thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử tăng acid uric máu hoặc viêm khớp do gút. Để phòng ngừa, không khuyến cáo sử dụng ticagrelor cho bệnh nhân bị bệnh thận do acid uric.

Xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP)

Xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP) đã được báo cáo rất hiếm khi xảy ra khi sử dụng ticagrelor. Bệnh đặc trưng bởi giảm tiểu cầu và thiếu máu tan máu vi mạch kèm theo các triệu chứng thần kinh, suy thận hoặc sốt. TTP là một tình trạng có khả năng gây tử vong, cần được điều trị kịp thời, bao gồm cả lọc huyết tương.

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

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

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

Ở những bệnh nhân đã phát triển HIT, cần 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 cao khi dùng đồng thời thuốc chống đông và điều trị bằng ticagrelor.

Khác:

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

Ngừng sử dụng thuốc ticagrelor

Việc ngừng điều trị sớm bất kỳ liệu pháp chống tiểu cầu nào, bao gồm cả FABA-TICA, có thể làm tăng nguy cơ tử vong do tim mạch (CV), nhồi máu cơ tim (MI) hoặc đột quỵ do bệnh lý nền của bệnh nhân. Do đó, nên tránh ngừng điều trị sớm.

Natri

FABA-TICA chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) cho mỗi liều, nghĩa là về cơ bản là 'không chứa natri'.

7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Phụ nữ có khả năng sinh con

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản nên sử dụng các biện pháp tránh thai phù hợp để tránh mang thai trong quá trình điều trị bằng ticagrelor.

Phụ nữ có thai

Không có hoặc có rất ít dữ liệu về việc sử dụng ticagrelor ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy thuốc có thể gây độc tính lên khả năng sinh sản. Không khuyến cáo sử dụng ticagrelor trong thời kỳ mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Dữ liệu dược lực học/độc tính hiện có trên động vật cho thấy ticagrelor và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó bài tiết vào sữa. Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ sơ sinh/trẻ nhỏ. Cần cân nhắc giữa việc ngừng cho con bú hoặc ngừng điều trị bằng ticagrelor khi cân nhắc lợi ích của việc cho con bú đối với trẻ và lợi ích của việc điều trị cho người mẹ.

Khả năng sinh sản

Ticagrelor không có tác dụng gì đối với khả năng sinh sản của con đực và con cái ở động vật.

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

Ticagrelor không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên trong quá trình điều trị bằng ticagrelor, đã có báo cáo ghi nhận tình trạng chóng mặt và lú lẫn. Do đó, bệnh nhân gặp phải các triệu chứng này cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC:

Tương tác:

Ticagrelor cơ bản là một cơ chất của enzym CYP3A4 và ức chế yếu CYP3A4.

Ticagrelor cũng là một cơ chất của P-glycoprotein (P-gp) và ức chế yếu P-gp và có thể làm tăng nồng độ và thời gian tiếp xúc các cơ chất P-gp. Ticagrelor là chất ức chế protein kháng ung thư vú (BCRP).

Ảnh hưởng của các thuốc khác đến ticagrelor

Các thuốc chuyển hóa qua enzym CYP3A4

Các chất ức chế CYP3A4

- Các chất ức chế mạnh CYP3A4 - dùng đồng thời ketoconazol với ticagrelor làm tăng 2,4 lần C_{max} và 7,3 lần AUC của ticagrelor. Làm giảm 89% C_{max} và 56% AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính. Các chất ức chế mạnh CYP3A4 khác (clarithromycin, nefazodon, ritonavir và atazanavir) cũng có tác động tương tự và chống chỉ định dùng đồng thời với ticagrelor.
- Các chất ức chế vừa phải CYP3A4 - dùng đồng thời diltiazem với FABA-TICA làm tăng 69% C_{max} và 2,7 lần AUC của ticagrelor, làm giảm 38% C_{max} và không đổi AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính. Ticagrelor không ảnh hưởng đến nồng độ diltiazem trong máu. Các chất ức chế vừa CYP3A4 khác (ví dụ: amprenavir, aprepitant, erythromycin và fluconazol) cũng dự kiến có tác động tương tự và được dùng đồng thời với ticagrelor.
- Nồng độ ticagrelor tăng gấp 2 lần sau khi uống nước ép bưởi với lượng lớn mỗi ngày (3 x 200 ml). Mức độ tăng nồng độ này được dự đoán là không liên quan đến lâm sàng đối với hầu hết bệnh nhân.

Các chất cảm ứng CYP3A

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

Cyclosporin (chất ức chế P-gp và CYP3A)

Dùng đồng thời cyclosporin (600 mg) với ticagrelor làm tăng nồng độ tối đa của ticagrelor (C_{max}) gấp 2,3 lần và diện tích dưới đường cong (AUC) gấp 2,8 lần. Chất chuyển hóa có hoạt tính tăng 32% diện tích dưới đường cong (AUC) và giảm 15% nồng độ tối đa khi có sự hiện diện của cyclosporin.

Chưa có dữ liệu về việc sử dụng đồng thời ticagrelor với các thuốc khác có tác dụng ức chế P-glycoprotein (P-gp) mạnh và ức chế CYP3A4 trung bình (ví dụ: verapamil, quinidin), cũng có thể gây tăng nồng độ ticagrelor. Nếu không thể tránh dùng chung với các thuốc này, cần thận trọng khi dùng đồng thời.

Những chất khác

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

Sự tiếp xúc chậm và giảm với các chất ức chế P2Y₁₂ đường uống, bao gồm ticagrelor và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó, đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp (ACS) được điều trị bằng morphine (giảm 35% nồng độ ticagrelor). Tương tác này có thể liên quan đến giảm nhu động ruột và cũng áp dụng cho các opioid khác. Mối liên quan lâm sàng chưa được biết rõ, nhưng dữ liệu cho thấy khả năng làm giảm hiệu quả của ticagrelor ở những bệnh nhân dùng đồng thời ticagrelor và morphine. Ở những bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp (ACS), những người không thể ngừng morphine và việc ức chế nhanh P2Y₁₂ được coi là rất quan trọng, có thể cân nhắc sử dụng thuốc ức chế P2Y₁₂ đường tiêm.

Ảnh hưởng của ticagrelor đến các thuốc khác

Thuốc chuyển hóa bởi enzym CYP3A4

- *Simvastatin*: Dùng đồng thời ticagrelor với simvastatin làm tăng 81% C_{max} và 56% AUC của simvastatin, làm tăng 64% C_{max} và 52% AUC của acid simvastatin ở một vài cá thể có thể tăng lên 2 đến 3 lần. Dùng đồng thời ticagrelor với liều simvastatin vượt quá 40 mg mỗi ngày có thể gây ra các phản ứng ngoài ý muốn của simvastatin và cần cân nhắc với lợi ích tiềm năng. Simvastatin không ảnh hưởng đến nồng độ ticagrelor trong huyết tương. Ticagrelor cũng có tác động tương tự đối với lovastatin. Không khuyến cáo dùng chung ticagrelor với simvastatin và lovastatin liều cao hơn 40 mg.
- *Atorvastatin*: Dùng đồng thời atorvastatin và ticagrelor làm tăng 23% C_{max} và 36% AUC của acid atorvastatin. Các mức tăng AUC và C_{max} tương tự cũng ghi nhận được ở tất cả các chất chuyển hóa acid atorvastatin. Sự gia tăng này không có ý nghĩa lâm sàng.
- Không loại trừ ảnh hưởng tương tự của ticagrelor đến những statin khác cùng chuyển hóa qua enzym CYP3A4. Bệnh nhân trong nghiên cứu PLATO dùng ticagrelor đã dùng nhiều loại statin khác nhau, và không có quan ngại về tính an toàn của statin trên 93% nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu PLATO dùng các thuốc này.

Ticagrelor là một chất ức chế nhẹ CYP3A4. Không khuyến cáo dùng đồng thời ticagrelor và các cơ chất CYP3A4 có trị số trị liệu hẹp (ví dụ: cisaprid hoặc alkaloid chửa gà) vì ticagrelor có thể làm tăng nồng độ các thuốc này.

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

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

** Các thuốc chuyển hóa qua enzym CYP2C9*

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

** Rosuvastatin (chất nền BCRP)*

Ticagrelor đã được chứng minh là làm tăng nồng độ rosuvastatin, có thể dẫn đến tăng nguy cơ mắc bệnh cơ, bao gồm cả tiêu cơ vân. Cần cân nhắc lợi ích của việc phòng ngừa các biến cố tim mạch bất lợi nghiêm trọng bằng cách sử dụng rosuvastatin so với nguy cơ do tăng nồng độ rosuvastatin trong huyết tương.

** Thuốc tránh thai đường uống*

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

Các liệu pháp phối hợp thuốc khác

Các thuốc gây ra nhịp tim chậm

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 ngoài 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 canxi diltiazem và verapamil và 4% ca dùng digoxin).
Liệu pháp đồng thời khác

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

Dùng đồng thời ticagrelor với heparin, enoxaparin hoặc desmopressin không ảnh hưởng đến thời gian kích hoạt thromboplastin bán phần (activated partial thromboplastin time - aPTT), thời gian kích hoạt đông máu (activated coagulation time - ACT) hoặc xét nghiệm yếu tố Xa. Tuy nhiên, do các tương tác dược lực học có thể xảy ra, nên thận trọng khi kết hợp ticagrelor với các thuốc biến đổi sự đông máu.

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

Tương kỵ:

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

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Hồ sơ an toàn của ticagrelor đã được đánh giá trong hai thử nghiệm kết quả giai đoạn 3 quy mô lớn (PLATO và PEGASUS) bao gồm hơn 39.000 bệnh nhân.

Trong nghiên cứu PLATO, bệnh nhân dùng ticagrelor có tỷ lệ ngừng thuốc do tác dụng phụ cao hơn so với clopidogrel (7,4% so với 5,4%). Trong nghiên cứu PEGASUS, bệnh nhân dùng ticagrelor có tỷ lệ ngừng thuốc do tác dụng phụ cao hơn so với liệu pháp ASA đơn thuần (16,1% ở nhóm dùng ticagrelor 60 mg kết hợp ASA so với 8,5% ở nhóm dùng ASA đơn thuần). Các phản ứng có hại thường được báo cáo nhất ở bệnh nhân điều trị bằng ticagrelor là chảy máu và khó thở.

Bảng tóm tắt các phản ứng có hại

Các phản ứng có hại sau đây đã được xác định sau các nghiên cứu hoặc đã được báo cáo trong kinh nghiệm sau khi đưa ticagrelor ra thị trường (Bảng 1).

Các phản ứng có hại được phân loại theo Hệ cơ quan (SOC) của MedDRA. Trong mỗi SOC, các phản ứng có hại được xếp hạng theo tần suất. Các nhóm tần suất được định nghĩa theo các quy ước 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 rõ (không thể ước tính từ dữ liệu hiện có).

Bảng 1 Phản ứng có hại theo tần suất và nhóm cơ quan hệ thống (SOC)

Hệ cơ quan	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Chưa rõ
Khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm u nang và polyp)			Chảy máu khối u ^a	
Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết	Rối loạn máu chảy máu ^b			Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối ^c

Rối loạn hệ thống miễn dịch			Quá mẫn bao gồm phù mạch ^c	
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 xỉu, đau đầu	Xuất huyết nội sọ ^m	
Rối loạn mắt			Xuất huyết mắt ^c	
Rối loạn tai và mê đạo		Chóng mặt	Xuất huyết tai	
Rối loạn tim				Nhịp tim chậm, block AV ^c
Rối loạn mạch máu		Hạ huyết áp		
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Khó thở	Chảy máu hệ hô hấp ^f		
Rối loạn tiêu hóa		Xuất huyết 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 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		
Rối loạn hệ thống sinh sản và vú			Chảy máu hệ thống sinh sản ^k	
Điều tra		Creatinin máu tăng ^d		
Chấn thương, ngộ độc và biến chứng trong quá trình phẫu thuật		Chảy máu sau thủ thuật, chảy máu do chấn thương ^l		

^a ví dụ chảy máu do ung thư bàng quang, ung thư dạ dày, ung thư ruột kết

^b ví dụ tăng khả năng bầm tím, tụ máu tự phát, xuất huyết tạng

^c Được xác định trong kinh nghiệm sau khi đưa ra thị trường

^d Tần suất thu được từ các quan sát trong phòng thí nghiệm (Acid uric tăng lên >giới hạn trên của mức bình thường so với giá trị ban đầu, thấp hơn hoặc trong phạm vi tham chiếu. Creatinine tăng >50% so với giá trị ban đầu) chứ không phải tần suất báo cáo tác dụng phụ thô.

^e ví dụ chảy máu kết mạc, võng mạc, nội nhãn

^f ví dụ như chảy máu cam, ho ra máu

^g ví dụ chảy máu nướu răng, xuất huyết trực tràng, xuất huyết loét dạ dày

^h ví dụ như bầm tím, xuất huyết da, xuất huyết dưới da

ⁱ ví dụ như xuất huyết khớp, xuất huyết cơ

^j ví dụ tiểu ra máu, viêm bàng quang xuất huyết

^k ví dụ xuất huyết âm đạo, xuất tinh ra máu, xuất huyết sau mãn kinh

^l ví dụ contusion, traumatic hematoma, traumatic haemorrhage

^m tự phát, liên quan đến thủ thuật hoặc xuất huyết nội sọ do chấn thương

Mô tả các phản ứng ngoại ý chọn lọc

Chảy máu

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

Bảng 2 – Bảng ước tính Kaplan-Meier về tỷ lệ xuất huyết trong điều trị

	Ticagrelor (%/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 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 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 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 > 50g/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.

Ticagrelor và clopidogrel không khác biệt về tỷ lệ xuất huyết nặng gây tử vong/đe dọa tính mạng trong nghiên cứu PLATO, tổng số ca xuất huyết nặng trong nghiên cứu 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 trong nghiên cứu 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.

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 ngột 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 (CABG):

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.

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 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%; $p < 0,001$).

Xuất huyết nội 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.

Phát hiện chảy máu ở PEGASUS

Kết quả chung của các trường hợp chảy máu trong nghiên cứu PEGASUS thể hiện ở Bảng 3.

Bảng 3 – Phân tích các biến cố chảy máu tổng thể, ước tính của Kaplan-Meier sau 36 tháng (PEGASUS)

	Ticagrelor 60 mg 2 lần/ngày + ASA; N=6958		ASA đơn trị liệu N=6996	
Biến cố an toàn	Tỷ lệ KM%	Tỷ lệ nguy cơ (95% CI)	Tỷ lệ KM%	Giá trị p
Phân loại chảy máu được định nghĩa theo TIMI				
TIMI chảy máu nặng	2,3	2,32 (1,68; 3,21)	1,1	<0,0001
Gây tử vong do chảy máu	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
TIMI chảy máu nặng khác	1,6	3,61 (2,31; 5,65)	0,5	<0,0001
TIMI chảy máu nặng hoặc nhẹ	3,4	2,54 (1,93; 3,35)	1,4	<0,0001
TIMI chảy máu nặng/nhẹ hoặc cần chăm sóc y tế	16,6	2,64 (2,35; 2,97)	7,0	<0,0001
Phân loại chảy máu được định nghĩa theo PLATO				
PLATO chảy máu nặng	3,5	2,57 (1,95; 3,37)	1,4	<0,0001

Gây tử vong/đe dọa tính mạng	2,4	2,38 (1,73; 3,26)	1,1	<0,0001
PLATO chảy máu nặng khác	1,1	3,37 (1,95; 5,83)	0,3	<0,0001
PLATO chảy máu nặng hoặc nhẹ	15,2	2,71 (2,40; 3,08)	6,2	<0,0001

Định nghĩa về loại chảy máu:

TIMI chảy máu nặng: Chảy máu gây tử vong, hoặc bất kỳ chảy máu nội sọ nào, hoặc các dấu hiệu xuất huyết rõ ràng trên lâm sàng liên quan đến tình trạng giảm hemoglobin (Hgb) ≥ 50 g/L, hoặc khi không có Hgb, tình trạng giảm hematocrit (Hct) 15%.

Tử vong do chảy máu: Biến cố chảy máu dẫn đến tử vong trực tiếp trong vòng 7 ngày.

Xuất huyết nội sọ (ICH): Xuất huyết nội sọ.

TIMI chảy máu nặng khác: Chảy máu nặng TIMI không gây tử vong, không phải ICH.

TIMI nhẹ: Có biểu hiện lâm sàng rõ ràng với tình trạng giảm 30-50 g/L hemoglobin.

TIMI yêu cầu chăm sóc y tế: Yêu cầu can thiệp, hoặc dẫn đến nhập viện, hoặc thúc đẩy đánh giá.

PLATO nặng gây tử vong/đe dọa tính mạng: Chảy máu gây tử vong, hoặc bất kỳ chảy máu nội sọ nào, hoặc trong màng ngoài tim có chèn ép tim, hoặc có sốc giảm thể tích máu hoặc hạ huyết áp nghiêm trọng cần dùng thuốc tăng huyết áp/thuốc tăng co bóp cơ tim hoặc phẫu thuật hoặc lâm sàng rõ ràng với tình trạng giảm >50 g/L hemoglobin hoặc truyền ≥ 4 đơn vị hồng cầu.

PLATO chảy máu nặng khác: Gây tàn tật đáng kể, hoặc lâm sàng rõ ràng với tình trạng giảm 30-50 g/L hemoglobin, hoặc truyền 2-3 đơn vị hồng cầu.

PLATO chảy máu nhẹ: Cần can thiệp y tế để cầm máu hoặc điều trị chảy máu.

Trong nghiên cứu PEGASUS, chảy máu nặng theo TIMI khi dùng ticagrelor 60 mg hai lần mỗi ngày cao hơn so với chỉ dùng ASA đơn thuần. Không thấy tăng nguy cơ chảy máu tử vong và chỉ thấy tăng nhẹ xuất huyết nội sọ, so với liệu pháp ASA đơn thuần. Nghiên cứu ghi nhận ít biến cố chảy máu tử vong, 11 biến cố (0,3%) ở nhóm dùng ticagrelor 60 mg và 12 biến cố (0,3%) ở nhóm dùng ASA đơn thuần. Nguy cơ chảy máu nặng theo TIMI tăng ở nhóm dùng ticagrelor 60 mg chủ yếu là do tần suất cao hơn của các biến cố chảy máu nặng theo TIMI khác do các biến cố ở đường tiêu hóa.

Các kiểu chảy máu gia tăng tương tự như TIMI nặng đã được ghi nhận ở các nhóm chảy máu TIMI nặng hoặc nhẹ và PLATO nặng và PLATO nặng hoặc nhẹ (xem Bảng 3). Việc ngừng điều trị do chảy máu phổ biến hơn ở nhóm dùng ticagrelor 60 mg so với nhóm chỉ dùng ASA (lần lượt là 6,2% và 1,5%). Phần lớn các trường hợp chảy máu này có mức độ nghiêm trọng thấp hơn (được phân loại là TIMI cần được chăm sóc y tế), ví dụ như chảy máu cam, bầm tím và tụ máu.

Hồ sơ chảy máu của ticagrelor 60 mg là nhất quán trên nhiều phân nhóm được xác định trước (ví dụ theo độ tuổi, giới tính, cân nặng, chủng tộc, khu vực địa lý, tình trạng bệnh lý đồng thời, liệu pháp điều trị đồng thời và tiền sử bệnh) đối với các biến cố chảy máu TIMI nặng, TIMI nặng hoặc nhẹ và PLATO nặng.

Xuất huyết nội sọ:

Xuất huyết nội sọ tự phát được báo cáo với tỷ lệ tương đương ở nhóm dùng ticagrelor 60 mg và nhóm dùng ASA đơn thuần (n=13, 0,2% ở cả hai nhóm điều trị). Xuất huyết nội sọ do chấn thương và thủ thuật có sự gia tăng nhẹ ở nhóm dùng ticagrelor 60 mg (n=15, 0,2%) so với nhóm chỉ dùng ASA (n=10, 0,1%). Có 6 trường hợp xuất huyết nội sọ tử vong ở nhóm dùng ticagrelor 60 mg và 5 trường hợp xuất huyết nội sọ tử vong ở nhóm chỉ dùng ASA. Tỷ lệ xuất huyết nội sọ

thấp ở cả hai nhóm điều trị do bệnh lý đi kèm và các yếu tố nguy cơ tim mạch đáng kể của nhóm dân số nghiên cứu.

Khó thở

Khó thở, một cảm giác khó thở, được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng ticagrelor. Trong nghiên cứu PLATO, các biến cố bất lợi (AE) về khó thở (khó thở, khó thở khi nghỉ ngơi, khó thở khi gắng sức, khó thở kịch phát về đêm và khó thở về đêm) khi kết hợp lại, được báo cáo ở 13,8% bệnh nhân được điều trị bằng ticagrelor và 7,8% bệnh nhân được điều trị bằng clopidogrel. Ở 2,2% bệnh nhân dùng ticagrelor và 0,6% bệnh nhân dùng clopidogrel, các nhà nghiên cứu coi khó thở có liên quan nhân quả đến việc điều trị trong nghiên cứu PLATO và một số ít là nghiêm trọng (0,14% ticagrelor; 0,02% clopidogrel), (xem mục 4.4). Hầu hết các triệu chứng khó thở được báo cáo có cường độ từ nhẹ đến trung bình và hầu hết được báo cáo là một đợt duy nhất ngay sau khi bắt đầu điều trị.

So với clopidogrel, bệnh nhân hen suyễn/COPD được điều trị bằng ticagrelor có thể có nguy cơ cao hơn gặp phải tình trạng 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 0,00% dùng clopidogrel). Về mặt tuyệt đối, nguy cơ này cao hơn so với toàn bộ quần thể nghiên cứu PLATO. Cần thận trọng khi sử dụng ticagrelor ở những bệnh nhân có tiền sử hen suyễn và/hoặc COPD.

Khoảng 30% các đợt thuyên giảm trong vòng 7 ngày. Nghiên cứu PLATO bao gồm những bệnh nhân có tiền sử suy tim sung huyết, COPD hoặc hen suyễn; những bệnh nhân này, và người cao tuổi, có nhiều khả năng báo cáo tình trạng khó thở hơn. Đối với ticagrelor, 0,9% bệnh nhân ngừng thuốc nghiên cứu do khó thở so với 0,1% dùng clopidogrel. Tỷ lệ khó thở cao hơn ở nhóm dùng ticagrelor không liên quan đến việc phát triển hoặc nặng thêm bệnh tim hoặc phổi. Ticagrelor không ảnh hưởng đến các xét nghiệm chức năng phổi.

Trong nghiên cứu PEGASUS, khó thở được báo cáo ở 14,2% bệnh nhân dùng ticagrelor 60 mg hai lần mỗi ngày và ở 5,5% bệnh nhân dùng ASA đơn thuần. Cũng như trong PLATO, hầu hết các trường hợp khó thở được báo cáo ở mức độ nhẹ đến trung bình. Bệnh nhân báo cáo khó thở có xu hướng lớn tuổi hơn và thường xuyên bị khó thở, COPD hoặc hen suyễn khi bắt đầu nghiên cứu.

Cận lâm sàng

Tăng acid uric: Trong PLATO, acid uric huyết thanh tăng cao hơn giới hạn trên của mức bình thường ở 22% bệnh nhân dùng ticagrelor so với 13% bệnh nhân dùng clopidogrel. Các con số tương ứng trong PEGASUS lần lượt là 9,1%, 8,8% và 5,5% đối với ticagrelor 90 mg, 60 mg và giả dược. Acid uric huyết thanh trung bình tăng khoảng 15% ở nhóm dùng ticagrelor so với khoảng 7,5% ở nhóm dùng clopidogrel và sau khi ngừng điều trị, giảm xuống còn khoảng 7% ở nhóm dùng ticagrelor nhưng không thấy giảm ở nhóm dùng clopidogrel. Trong PEGASUS, nồng độ acid uric huyết thanh trung bình tăng có hồi phục là 6,3% và 5,6% ở nhóm dùng ticagrelor 90 mg và 60 mg, so với mức giảm 1,5% ở nhóm dùng giả dược. Trong PLATO, tần suất viêm khớp do gút là 0,2% ở nhóm dùng ticagrelor so với 0,1% đối với clopidogrel. Tỷ lệ tương ứng đối với bệnh gút/viêm khớp gút trong nghiên cứu PEGASUS lần lượt là 1,6%, 1,5% và 1,1% đối với ticagrelor 90 mg, 60 mg và giả dược.

Báo cáo các phản ứng có hại nghi ngờ

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Triệu chứng

Ticagrelor được dung nạp tốt ở liều đơn lên đến 900 mg. Độc tính trên đường tiêu hóa là giới hạn liều trong một nghiên cứu liều tăng dần. Các phản ứng có hại có ý nghĩa lâm sàng khác có thể xảy ra khi dùng quá liều bao gồm khó thở và ngưng thất.

Cách xử trí

Trong trường hợp quá liều, các phản ứng có hại tiềm ẩn nêu trên có thể xảy ra và cần phải theo dõi điện tâm đồ (ECG).

Hiện tại chưa có thuốc giải độc nào được biết đến để đảo ngược tác dụng của ticagrelor, và ticagrelor không thể thẩm phân. Việc điều trị quá liều nên tuân theo các thông lệ y tế địa phương. Tác dụng dự kiến của việc dùng quá liều ticagrelor là kéo dài thời gian chảy máu liên quan đến ức chế tiểu cầu. Truyền tiểu cầu khó có thể mang lại lợi ích lâm sàng ở những bệnh nhân bị chảy máu. Nếu xảy ra chảy máu, nên áp dụng các biện pháp hỗ trợ thích hợp khác.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

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

Mã ATC: B01AC24

Cơ chế tác dụng

FABA-TICA 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 88% 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.

Mất tác dụng

Nếu có kế hoạch phẫu thuật bắc cầu mạch vành, có tăng nguy cơ xuất huyết so với clopidogrel nếu ngừng 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 tác dụng kháng tiểu cầu.

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 (CAGB).

Trên nền điều trị ASA hằng ngày, dùng ticagrelor liều 90 mg 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 quy, 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 600 mg nếu có can thiệp mạch vành qua da (PCI)) hoặc 180 mg ticagrelor.

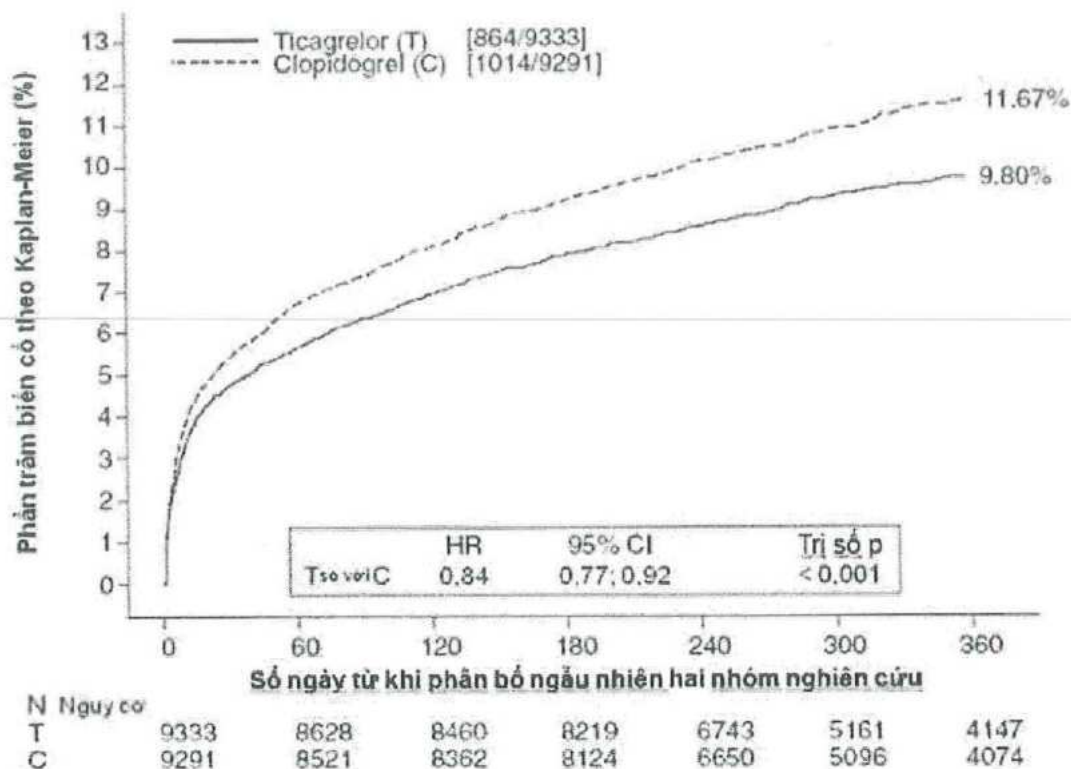
Kết quả nghiên cứu đến sớm (giảm 0,6% nguy cơ tuyệt đối [absolute risk reduction-ARR] và giảm 12% nguy cơ tương đối [Relative risk reduction-RRR] sau 30 ngày) với hiệu quả điều trị hằng định suốt 12 tháng, tính theo ARR là 1,9% mỗi năm và RRR là 16%. Kết quả cho thấy thời gian điều trị bằng ticagrelor cho bệnh nhân có thể lên đến 12 tháng. 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.

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 quy 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, 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. Nên dùng liều duy trì hằng ngày ASA là 75-100 mg khi kết hợp với ticagrelor.

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.



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)

Ticagrelor 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 4).

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

	Ticagrelor 90 mg (% bệnh nhân có biến cố) N=9,333)	Clopidogrel 75 mg (% bệnh nhân có biến cố) N=9,291)	ARR ^a (%/năm)	RRR ^a (%) (95% CI)	P
Tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim (ngoại trừ nhồi máu cơ tim thầm 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 ^d
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 thầm 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 thầm lặng) hoặc đột quỵ	9,7	11,5	2,1	16 (8; 23)	0,0001
Tử vong tim mạch, nhồi máu	13,8	15,7	2,1	12 (5; 19)	0,0006

cơ tim, đột quy, 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					
Tử vong do mọi nguyên nhân	4,3	5,4	1,4	22 (11; 31)	0,0003 ^d
Huyết khối trong khung nong/giá đỡ (stent)	1,2	1,7	0,6	32 (8; 49)	0,0123 ^d

^aARR = 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 thầm lặng

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

^d 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 (6%) 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. 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

Tiêu chí kết hợp về hiệu quả và an toàn (tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim, đột quy 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.

Đối tượng trẻ em

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 phân nhóm trẻ em trong chỉ định được phê duyệt.

13. ĐẶC TÍNH 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-C124910XX) tỷ lệ theo liều lên đến khoảng 1260 mg.

• Hấp thu

Ticagrelor hấp thu nhanh với t_{max} trung bình khoảng 1,5 giờ. Chất chuyển hóa chính tuần hoàn trong máu AR-C124910XX (cũng có hoạt tính) từ ticagrelor được tạo thành nhanh với t_{max} trung bình khoảng 2,5 giờ. Sau khi uống 90 mg ticagrelor lúc đói, nồng độ đỉnh C_{max} đạt 529 ng/ml và diện tích dưới đường cong AUC là 3,451 ng*giờ/ml. Tỷ lệ chuyển hóa là 0,28 đối với nồng độ đỉnh C_{max} và 0,42 đối với diện tích dưới đường cong AUC.

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

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

• Phân bố:

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

• Chuyển hóa:

CYP3A4 là men chính chịu trách nhiệm chuyển hóa ticagrelor và hình thành nên chất chuyển hóa có hoạt tính và sự tương tác với các cơ chất khác của men 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 ADP của tiểu cầu. Thời gian và nồng độ tiếp xúc với chất chuyển hóa có hoạt tính bằng khoảng 30-40% thời gian và nồng độ tiếp xúc với ticagrelor.

• Thải trừ:

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

• Các nhóm dân số đặc biệt

+ *Người cao tuổi*: Quan sát thấy nồng độ và thời gian tiếp xúc với ticagrelor (khoảng 25% đối với cả C_{max} và AUC) và chất chuyển hóa có hoạt tính ở những bệnh nhân cao tuổi (≥ 75 tuổi) bị

hội chứng mạch vành cấp cao hơn so với nhóm bệnh nhân trẻ hơn theo phân tích dược động học trên các cá thể nghiên cứu. Sự khác biệt này không có ý nghĩa lâm sàng.

+ *Trẻ em*: Ticagrelor chưa được nghiên cứu trên đối tượng trẻ em.

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

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

+ *Bệnh nhân suy gan*: Nồng độ đỉnh C_{max} và diện tích dưới đường cong AUC của ticagrelor ở những bệnh nhân suy gan nhẹ cao hơn lần lượt là 12% và 23% so với những người khỏe mạnh bình thường. Ticagrelor không được nghiên cứu trên những bệnh nhân bị suy gan vừa hoặc nặng và chống chỉ định trên những bệnh nhân này.

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

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 6 vỉ x 10 viên, có kèm theo hướng dẫn sử dụng.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Nơi khô, dưới 30°C, tránh ánh sáng.

16. HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

17. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS.

18. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:



PHARBACO

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TRUNG ƯƠNG I – PHARBACO

Trụ sở: Số 160 phố Tôn Đức Thắng, phường Ô Chợ Dừa, thành phố Hà Nội.

ĐT: 024 - 38454561

Fax: 024 - 38237460

Sản xuất tại: Thôn Thạch Lỗi, xã Nội Bài, thành phố Hà Nội.

