

Rx

BriliAPC 60

Ticagrelor 60 mg

*Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Để xa tầm tay trẻ em*

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

1. **Thành phần công thức thuốc:** Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất:

Ticagrelor60 mg

Thành phần tá dược:

Hypromellose, Manitol, Calci hydrogen phosphat dihydrat, Natri starch glycolat, Hydroxypropyl cellulose, Magnesi stearat, Opadry II white (Polyvinyl alcohol, Titan dioxyd, Macrogol, Talc, Lecithin), Yellow iron oxyd.

2. **Đang bào chế:** Viên nén bao phim màu vàng, hình tròn, hai mặt khum, một mặt có logo  dập trên viên, một mặt có vạch ngang.

3. **Chỉ định**

BriliAPC 60, dùng phối hợp với acid acetylsalicylic (ASA), được chỉ định để ngăn ngừa các biến cố xơ vữa động mạch ở người lớn với:

- Hội chứng mạch vành cấp tính (ACS) hoặc
- Tiền sử nhồi máu cơ tim (MI) và có nguy cơ cao xuất hiện biến cố xơ vữa động mạch.

4. **Cách dùng, liều dùng**

Liều dùng

Bệnh nhân đang dùng BriliAPC 60 cũng nên dùng liều thấp ASA duy trì hàng ngày từ 75-150 mg, trừ khi có chống chỉ định cụ thể.

Đối với liều dùng 90 mg nên chuyển qua dùng thuốc khác có dạng phân liều phù hợp.

Hội chứng mạch vành cấp tính

Điều trị với BriliAPC 60 nên được bắt đầu với một liều đơn 180 mg (3 viên BriliAPC 60) và tiếp tục sau đó ở liều 90 mg hai lần mỗi ngày.

Điều trị với ticagrelor 90 mg hai lần mỗi ngày được khuyến nghị trong 12 tháng ở bệnh nhân bị ACS trừ khi việc ngừng thuốc được chỉ định lâm sàng.

Tiền sử nhồi máu cơ tim (MI)

Dùng liều ticagrelor 60 mg hai lần mỗi ngày là liều khuyến cáo khi cần điều trị mở rộng cho bệnh nhân có tiền sử MI trong ít nhất một năm và có nguy cơ cao bị biến chứng xơ vữa động mạch. Điều trị có thể được bắt đầu mà không cần gián đoạn khi trị liệu liên tục sau khi điều trị một năm đầu với ticagrelor 90 mg hoặc với thuốc ức chế thụ thể adenosin diphosphat (ADP) khác ở bệnh nhân bị ACS có nguy cơ cao bị biến chứng xơ vữa động mạch. Điều trị cũng có thể được bắt đầu lên tới 2 năm kể từ MI, hoặc trong vòng một năm sau khi ngừng điều trị với thuốc ức chế thụ thể ADP trước đó. Có dữ liệu hạn chế về an toàn và hiệu quả của ticagrelor điều trị kéo dài quá 3 năm.

Nếu cần chuyển thuốc, liều đầu tiên của BriliAPC 60 nên được dùng 24 giờ sau liều cuối cùng của thuốc chống kết tập tiểu cầu khác.

Quên dùng thuốc

Nên tránh quên dùng thuốc trong thời gian điều trị. Bệnh nhân quên một liều BriliAPC 60 chỉ nên uống một viên (của liều tiếp theo) theo đúng thời gian đã định.

Các đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi.

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận.

Suy gan

Ticagrelor chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân bị suy gan nặng và do đó việc sử dụng thuốc ở những bệnh nhân này bị chống chỉ định. Chỉ có sẵn thông tin hạn chế ở những bệnh nhân bị suy gan vừa. Không cần điều chỉnh liều, nhưng nên thận trọng khi sử dụng ticagrelor cho nhóm bệnh nhân này. Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của ticagrelor ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Không có dữ liệu có sẵn.

Cách dùng

Dùng đường uống. BriliAPC 60 có thể được uống cùng bữa ăn hoặc không.

Đối với những bệnh nhân không thể nuốt cả viên thuốc, viên thuốc có thể được nghiền thành bột mịn và hoà trong một nửa ly nước và uống ngay lập tức. Tráng lại ly với 1 nửa lượng nước còn lại và uống hết lượng nước đã tráng trong ly. Hỗn hợp cũng có thể được dùng qua ống thông mũi dạ dày (CH8 trở lên). Điều quan trọng là phải súc nước qua ống thông mũi sau khi dùng hỗn hợp.

5. **Chống chỉ định**

- Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào được liệt kê trong phần 1. **Thành phần công thức thuốc.**
- Đang chảy máu do bệnh lý.
- Tiền sử xuất huyết nội sọ (xem phần **Tác dụng không mong muốn (ADR) của thuốc**).
- Suy gan nặng
- Dùng đồng thời ticagrelor với các chất ức chế CYP3A4 mạnh (ví dụ: ketoconazol, clarithromycin, nefazodon, ritonavir và atazanavir), vì sự phối hợp này có thể dẫn đến gia

tăng sự tiếp xúc với ticagrelor đáng kể (xem phần **Tương tác, tương kỵ của thuốc**).

6. **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**

Nguy cơ chảy máu

Sử dụng ticagrelor ở bệnh nhân được biết có nguy cơ làm tăng chảy máu nên được cân đối với lợi ích phòng ngừa các biến cố xơ vữa động mạch (xem phần **Tác dụng không mong muốn của thuốc và Tính chất – Dược lực học**). Nếu được chỉ định lâm sàng, nên dùng ticagrelor thận trọng trong các nhóm bệnh nhân sau:

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

Truyền tiểu cầu không phục hồi tác dụng kháng tiểu cầu của ticagrelor ở những người tình nguyện khỏe mạnh và không có lợi ích lâm sàng ở bệnh nhân chảy máu. Vì dùng đồng thời ticagrelor với desmopressin không làm giảm thời gian máu chảy, desmopressin dường như không có hiệu quả trong việc kiểm soát các biến cố chảy máu lâm sàng (xem phần **Tương tác, tương kỵ của thuốc**).

Điều trị với thuốc chống tiêu sợi huyết (acid aminocaproic hoặc acid tranexamic) và/ hoặc liệu pháp điều trị tái tổ hợp yếu tố VIIa có thể tăng cầm máu. Ticagrelor có thể được dùng lại sau khi nguyên nhân gây chảy máu đã được xác định và kiểm soát.

Phẫu thuật

Bệnh nhân nên thông báo cho bác sĩ và nha sĩ nếu đang dùng ticagrelor trước khi làm bất cứ phẫu thuật nào theo lịch trình và trước khi dùng bất kỳ thuốc mới nào.

Ở những bệnh nhân trong nghiên cứu PLATO trải qua phẫu thuật bắc cầu mạch vành (CABG), ticagrelor gây chảy máu nhiều hơn clopidogrel khi ngưng thuốc trong vòng 1 ngày trước khi phẫu thuật nhưng tỷ lệ chảy máu tương tự so với clopidogrel sau khi ngưng điều trị 2 ngày trở lên trước khi phẫu thuật (xem phần **Tác dụng không mong muốn (ADR) của thuốc**). Nếu một bệnh nhân phải trải qua phẫu thuật không cấp thiết và tác dụng chống tiểu cầu không mong muốn, nên ngừng sử dụng ticagrelor 5 ngày trước khi phẫu thuật (**Tính chất – Dược lực học**).

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

Bệnh nhân ACS bị đột quỵ thiếu máu cục bộ trước đó có thể được điều trị với ticagrelor trong tối đa 12 tháng (nghiên cứu PLATO).

Trong nghiên cứu PEGASUS, không bao gồm bệnh nhân có tiền sử MI bị đột quỵ do thiếu máu cục bộ trước đó. Do đó, do không có dữ liệu, điều trị quá một năm không được khuyến cáo ở những bệnh nhân này.

Suy gan

Sử dụng ticagrelor chống chỉ định ở những bệnh nhân bị suy gan nặng. Có kinh nghiệm hạn chế về việc sử dụng ticagrelor ở bệnh nhân suy gan vừa, do đó, nên thận trọng ở những bệnh nhân này.

Bệnh nhân có nguy cơ có biến cố chậm nhịp tim

Theo dõi ECG Holter đã cho thấy tăng tần suất của hầu hết các lần tạm dừng tâm thất không có triệu chứng trong quá trình điều trị với ticagrelor so với clopidogrel. Các bệnh nhân có tăng nguy cơ nhịp tim chậm (ví dụ: bệnh nhân không có thiết bị điều hoà nhịp tim có hội chứng bệnh nút xoang, block AV độ 2 hoặc 3 hoặc ngắt liên quan đến nhịp tim chậm) đã được loại trừ khỏi các nghiên cứu chính đánh giá sự an toàn và hiệu quả của ticagrelor. Do đó, do kinh nghiệm lâm sàng hạn chế, ticagrelor nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân này.

Ngoài ra, cần thận trọng khi dùng ticagrelor đồng thời với các thuốc được biết gây nhịp tim chậm. Tuy nhiên, không có bằng chứng về các phản ứng bất lợi có ý nghĩa lâm sàng đã được quan sát trong nghiên cứu PLATO sau khi dùng đồng thời với một hoặc nhiều thuốc được biết là gây ra nhịp tim chậm (ví dụ: 96% thuốc chẹn beta, 33% thuốc chẹn kênh calci diltiazem và verapamil, và 4% digoxin).

Trong quá trình theo dõi Holter ở nghiên cứu PLATO, nhiều bệnh nhân bị ngừng tâm thất ≥ 3 giây với ticagrelor hơn so với clopidogrel trong giai đoạn cấp tính của bệnh ACS của họ. Sự gia tăng việc tạm dừng tâm thất được phát hiện bởi Holter với ticagrelor là cao hơn ở những bệnh nhân bị suy tim mạn tính (CHF) so với nhóm dân số nghiên cứu chung trong giai đoạn cấp tính của ACS. Không có kết quả lâm sàng bất lợi liên quan đến sự mất cân bằng này (bao gồm cả ngắt hoặc đặt máy tạo nhịp tim) trong nhóm bệnh nhân này.

Khó thở

Chứng khó thở đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị với ticagrelor. Khó thở thường có cường độ từ nhẹ đến trung bình và thường được giải quyết mà không cần ngừng điều trị. Bệnh nhân có hen suyễn/ bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) có thể tăng nguy cơ tuyệt đối mắc chứng khó thở khi dùng ticagrelor. Ticagrelor nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử hen và /hoặc COPD. Cơ chế chưa được làm rõ. Nếu một bệnh nhân báo cáo có tình trạng khó thở mới kéo dài hoặc xấu đi, điều này cần được khảo sát đầy đủ và nếu không được dung nạp, điều trị bằng ticagrelor

nên dừng lại. Để biết thêm chi tiết, xem phần 16.

Tác dụng không mong muốn.

Sự gia tăng nồng độ creatinin

Nồng độ creatinin có thể tăng trong khi điều trị với ticagrelor. Cơ chế chưa được làm rõ. Chức năng thận cần được kiểm tra theo thường lệ. Ở những bệnh nhân bị ACS, khuyến cáo kiểm tra chức năng thận một tháng sau khi bắt đầu điều trị với ticagrelor, đặc biệt chú ý đến bệnh nhân ≥ 75 tuổi, bệnh nhân suy thận vừa/nặng và những người được điều trị đồng thời với thuốc chẹn thụ thể angiotensin (ARB).

Tăng acid uric

Tăng acid uric máu có thể xảy ra trong khi điều trị với ticagrelor (xem phần **Tác dụng không mong muốn (ADR) của thuốc**). Cần thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử tăng acid uric máu hoặc viêm khớp do gút. Như một biện pháp phòng ngừa, việc sử dụng ticagrelor ở bệnh nhân có acid uric thận không được khuyến khích.

Khác

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

Ngừng thuốc sớm

Ngừng thuốc sớm với bất kỳ liệu pháp kháng tiểu cầu nào, bao gồm ticagrelor, có thể dẫn đến tăng nguy cơ tử vong do tim mạch (CV), nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ do bệnh tiềm ẩn của bệnh nhân. Do đó, nên tránh ngừng điều trị sớm.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có khả năng mang thai

Phụ nữ có khả năng sinh con nên sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp để tránh mang thai trong thời gian trị liệu với ticagrelor.

Phụ nữ đang mang thai

Không có hoặc số lượng dữ liệu giới hạn từ việc sử dụng ticagrelor ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra độc tính sinh sản. Ticagrelor không được khuyến cáo trong thai kỳ.

Khả năng sinh sản

Ticagrelor không có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của giống đực và giống cái ở động vật.

Phụ nữ cho con bú

Dữ liệu dược động học/ độc tính có sẵn ở động vật đã cho thấy sự bài tiết của ticagrelor và các chất chuyển hóa hoạt động của nó trong sữa. Không thể loại trừ nguy cơ cho trẻ sơ sinh/ trẻ mới sinh. Một quyết định phải được đưa ra liệu có nên ngừng cho con bú hoặc ngừng/ kiêng điều trị bằng ticagrelor khi tính đến lợi ích của việc cho con bú đối với đứa trẻ và lợi ích của trị liệu cho người phụ nữ.

8. Ảnh hưởng của thuốc tới khả năng lái xe và vận hành máy móc

Ticagrelor không có hoặc có ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Trong thời gian điều trị với ticagrelor, chóng mặt và nhàn lãn đã được báo cáo. Do đó, những bệnh nhân gặp phải các triệu chứng này nên thận trọng trong khi lái xe hoặc sử dụng máy móc.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Ticagrelor là chất nền chính của CYP3A4 và ức chế nhẹ CYP3A4. Ticagrelor cũng là một chất nền P-glycoprotein (P-gp) và ức chế P-gp yếu và có thể làm tăng sự tiếp xúc của chất nền P-gp.

Ảnh hưởng của các thuốc khác đến ticagrelor

Thuốc ức chế CYP3A4

- Thuốc ức chế CYP3A4 mạnh - Phối hợp ketoconazol với ticagrelor làm tăng 2,4 lần C_{max} và 7,3 lần AUC của ticagrelor. C_{max} và AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính đã giảm lần lượt là 89% và 56%. Các chất ức chế CYP3A4 mạnh khác (clarithromycin, nefazodon, ritonavir và atazanavir) được dự đoán sẽ có tác động tương tự và do đó sử dụng đồng thời các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh với ticagrelor là chống chỉ định (xem phần **Chống chỉ định**).

- Thuốc ức chế CYP3A4 vừa - Phối hợp diltiazem với ticagrelor làm ticagrelor tăng C_{max} lên 69%, và giảm AUC 2,7 lần và chất chuyển hóa có hoạt tính giảm C_{max} của 38%, và không thay đổi AUC. Không có ảnh hưởng của ticagrelor đến nồng độ diltiazem trong huyết tương. Các chất ức chế CYP3A4 vừa khác (ví dụ: amprenavir, aprepitant, erythromycin và fluconazol) được dự đoán sẽ có tác động tương tự và cũng có thể được dùng chung với ticagrelor.

- Sự tiếp xúc với ticagrelor tăng gấp 2 lần sau khi tiêu thụ hàng ngày một lượng lớn nước ép bưởi (3x 200 ml). Mức độ gia tăng sự tiếp xúc này dự kiến sẽ không ảnh hưởng lâm sàng đối với hầu hết bệnh nhân.

Các thuốc cảm ứng CYP3A

Dùng đồng thời rifampicin với ticagrelor làm ticagrelor giảm C_{max} 73% và giảm AUC 86%. C_{max} của chất chuyển hóa có hoạt tính thì không thay đổi nhưng AUC giảm 46%. Các chất cảm ứng CYP3A khác (ví dụ: phenytoin, carbamazepin và phenobarbital) được dự đoán sẽ làm giảm tiếp xúc của ticagrelor.

Dùng đồng thời ticagrelor với các chất gây cảm ứng CYP3A mạnh có thể làm giảm tiếp xúc và hiệu quả của ticagrelor, do đó, phối hợp sử dụng đồng thời các thuốc này với ticagrelor không được khuyến khích.

Cyclosporin (chất ức chế P-gp và CYP3A)

Phối hợp cyclosporin (600 mg) với ticagrelor làm tăng C_{max} và AUC của ticagrelor lần lượt gấp 2,3 lần và 2,8 lần. AUC của chất chuyển hóa hoạt động tăng 32% và C_{max} giảm 15% trong sự hiện diện của cyclosporin.

Không có dữ liệu có sẵn về việc sử dụng đồng thời ticagrelor với các hoạt chất khác cũng là chất ức chế P-gp mạnh và các chất ức chế CYP3A4 vừa phải (ví dụ: verapamil, quinidin), điều này cũng có thể làm tăng tiếp xúc với ticagrelor. Nếu không thể tránh được việc sử dụng đồng thời, thì nên thận trọng khi sử dụng.

Khác

Các nghiên cứu tương tác dược lý lâm sàng cho thấy dùng đồng thời ticagrelor với heparin, enoxaparin và ASA hoặc desmopressin không có bất kỳ ảnh hưởng dược động học nào đối với ticagrelor hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính hoặc trên các ADP gây kết tập tiểu cầu so với dùng ticagrelor đơn thuần. Nếu được chỉ định lâm sàng, các thuốc thay đổi thời gian cầm máu nên được sử dụng thận trọng khi kết hợp với ticagrelor.

Tri hoãn và làm giảm tiếp xúc với các chất ức chế P2Y₁₂ đường uống, bao gồm ticagrelor và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó, đã được quan sát ở những bệnh nhân bị ACS được điều trị bằng morphin (giảm 35% sự tiếp xúc với ticagrelor). Tương tác này có thể là liên quan đến giảm nhu động đường tiêu hóa và tương tự cho các opioid khác. Sự liên quan lâm sàng chưa được biết, nhưng dữ liệu chỉ ra khả năng làm giảm tác dụng của ticagrelor ở bệnh nhân dùng đồng thời ticagrelor và morphin. Ở những bệnh nhân bị ACS, trong đó morphin không thể được giữ lại và sự ức chế nhanh P2Y₁₂ được coi là rất quan trọng, việc sử dụng chất ức chế P2Y₁₂ đường tiêm có thể được xem xét.

Ảnh hưởng của ticagrelor đối với các thuốc khác

Thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A4

- **Simvastatin** - Phối hợp ticagrelor với simvastatin làm simvastatin tăng C_{max} lên 81% và tăng AUC 56% và acid simvastatin tăng C_{max} lên 64% và tăng AUC 52%, ở một số cá nhân tăng gấp 2 đến 3 lần. Phối hợp của ticagrelor với simvastatin liều vượt quá 40 mg mỗi ngày có thể gây ra phản ứng bất lợi của simvastatin và nên được cân nhắc với các lợi ích tiềm năng. Không có ảnh hưởng của simvastatin đến nồng độ trong huyết tương của ticagrelor. Ticagrelor có thể có tác dụng tương tự đến lovastatin. Việc sử dụng đồng thời ticagrelor với liều simvastatin hoặc lovastatin lớn hơn 40 mg không được khuyến cáo.

- **Atorvastatin** - Dùng đồng thời atorvastatin và ticagrelor làm acid atorvastatin tăng C_{max} lên 23% và tăng AUC lên 36%. Sự gia tăng tương tự đối với C_{max} và AUC đã được quan sát cho tất cả các chất chuyển hóa của acid atorvastatin. Sự gia tăng này không được coi là có ý nghĩa lâm sàng.

- Ảnh hưởng tương tự đối với các statin khác được chuyển hóa bởi CYP3A4 không thể loại trừ. Các bệnh nhân trong nghiên cứu PLATO dùng ticagrelor đã sử dụng nhiều loại statin khác nhau, không có mối liên quan với sự an toàn của statin

trong số 93% người trong nghiên cứu PLATO đang dùng những thuốc này.

Ticagrelor là một chất ức chế CYP3A4 nhẹ. Dùng đồng thời ticagrelor và chất nền CYP3A4 với khoảng điều trị hẹp (như cisaprid hoặc các alkaloid nấm cựa gà) không được khuyến cáo, vì ticagrelor có thể làm tăng sự tiếp xúc với các thuốc này.

Chất nền P-gp (bao gồm digoxin, cyclosporin)

Sử dụng đồng thời ticagrelor đã làm tăng C_{max} của digoxin lên 75% và AUC của digoxin lên 28%. Nồng độ đáy trung bình của digoxin đã tăng khoảng 30% khi dùng đồng thời với ticagrelor, trong khi ở một số cá nhân tăng tối đa lên gấp 2 lần. Trong sự hiện diện của digoxin, C_{max} và AUC của ticagrelor và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó không bị ảnh hưởng. Vì thế, nên theo dõi lâm sàng và/ hoặc xét nghiệm thích hợp khi dùng các thuốc có chỉ số điều trị hẹp phụ thuộc P-gp như digoxin đồng thời với ticagrelor.

Không có ảnh hưởng của ticagrelor đến nồng độ cyclosporin trong máu. Ảnh hưởng của ticagrelor đến các chất nền P-gp khác chưa được biết.

Thuốc được chuyển hóa bởi CYP2C9

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

Các thuốc tránh thai đường uống

Dùng đồng thời ticagrelor và levonorgestrel và ethinyl estradiol làm tăng tiếp xúc với ethinyl estradiol khoảng 20% nhưng không làm thay đổi được động học của levonorgestrel. Không có ảnh hưởng lâm sàng trên tác dụng tránh thai đường uống được dự đoán khi levonorgestrel và ethinyl estradiol được dùng chung với ticagrelor.

Các thuốc được biết là gây ra nhịp tim chậm

Do quan sát thấy chủ yếu là tạm ngưng tâm thất và nhịp tim chậm không có triệu chứng, nên thận trọng khi dùng ticagrelor đồng thời với các thuốc được biết là gây ra nhịp tim chậm. Tuy nhiên, không có bằng chứng về các phản ứng bất lợi có ý nghĩa lâm sàng đã được quan sát trong thử nghiệm PLATO sau khi dùng đồng thời với một hoặc nhiều thuốc được biết là gây ra nhịp tim chậm (ví dụ: 96% thuốc chẹn beta, 33% thuốc chẹn kênh calci, diltiazem và verapamil, và 4% digoxin).

Dùng đồng thời với các liệu pháp điều trị khác

Trong các nghiên cứu lâm sàng, ticagrelor thường được dùng với ASA, các thuốc ức chế bơm proton, các statin, các thuốc chẹn beta, các thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE) và thuốc ức chế thụ thể angiotensin khi cần thiết trong thời gian dài và cả heparin, heparin trọng lượng phân tử thấp và thuốc ức chế GpIIb/ IIIa tiêm tĩnh mạch trong thời gian ngắn. Không có bằng chứng về tương tác bất

lợi có ý nghĩa lâm sàng với các thuốc này đã được quan sát.

Dùng đồng thời ticagrelor với heparin, enoxaparin hoặc desmopressin không có tác dụng đối với một phần thời gian hoạt hóa thromboplastin (aPTT), thời gian đông máu (ACT) hoặc xét nghiệm yếu tố Xa. Tuy nhiên, do khả năng tương tác dược lực học, cần thận trọng khi sử dụng ticagrelor đồng thời với các thuốc được biết đến thay đổi thời gian cầm máu.

Do các báo cáo về bất thường chảy máu ở da với SSRI (ví dụ: paroxetin, sertralin và citalopram), nên thận trọng khuyến cáo khi dùng SSRI với ticagrelor vì điều này có thể làm tăng nguy cơ chảy máu.

10. Tác dụng không mong muốn (ADR) của thuốc

Tóm tắt hồ sơ an toàn

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

Trong PLATO, bệnh nhân dùng ticagrelor có tỷ lệ ngừng thuốc cao hơn so với clopidogrel (7,4% so với 5,4%) do tác dụng phụ. Trong PEGASUS, bệnh nhân dùng ticagrelor có tỷ lệ ngừng thuốc cao hơn so với điều trị ASA đơn thuần (16,1% đối với ticagrelor 60 mg kết hợp với ASA so với 8,5% đối với điều trị ASA đơn thuần) do tác dụng phụ. Các phản ứng bất lợi thường được báo cáo nhất ở những bệnh nhân được điều trị bằng ticagrelor là xuất huyết và khó thở.

Bảng liệt kê các tác dụng phụ

Các phản ứng bất lợi sau đây đã được xác định sau các nghiên cứu hoặc đã được báo cáo sau lưu hành với ticagrelor (Bảng 1).

Tần suất gặp các phản ứng phụ được xác định 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 ($< 1/10.000$), không biết tần suất (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Bảng 1. Phản ứng bất lợi theo tần số và nhóm cơ quan

Cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Không thường gặp
Khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm u nang và bướu thịt)			Chảy máu khối u ^a
Máu và hệ bạch huyết	Rối loạn chảy máu ^b		
Hệ miễn dịch			Quá mẫn cảm bao gồm phù mạch ^c
Chuyển hoá và dinh dưỡng	Tăng uric máu ^d	Gút/ Viêm khớp gút	
Tâm thần			Nhầm lẫn
Hệ thần kinh		Chóng mặt, ngất, đau đầu	Xuất huyết nội sọ

Cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Không thường gặp
Mắt			Xuất huyết mắt ^e
Tai và mê đạo		Chóng mặt	Xuất huyết tai
Mạch máu		Cao huyết áp	
Hô hấp, lồng ngực và trung thất	Khó thở	Chảy máu hệ hô hấp ^f	
Tiêu hoá		Xuất huyết tiêu hoá ^g , tiêu chảy, buồn nôn, khó tiêu, táo bón	Xuất huyết phúc mạc
Da và mô dưới da		Chảy máu dưới da hoặc dưới da, phát ban, ngứa	
Mô liên kết cơ xương và xương			Chảy máu cơ ⁱ
Thận và tiết niệu		Chảy máu đường niệu ^j	
Hệ sinh sản và tuyến vú			Chảy máu hệ sinh sản ^k
Xét nghiệm		Tăng creatinin máu ^d	
Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng phẫu thuật		Xuất huyết sau thủ thuật, chấn thương chảy máu ^l	

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

^b ví dụ: thâm tím, tụ máu tự phát, xuất huyết tạng

^c Được xác định sau lưu hành

^d Các tần suất được quan sát trong phòng thí nghiệm (acid uric tăng lên > giới hạn trên của mức bình thường từ đường cơ sở bên dưới hoặc trong phạm vi tham chiếu. Creatinin tăng > 50% so với đường cơ sở) và không phải là tần suất báo cáo phản ứng bất lợi thô.

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

^f ví dụ chảy máu cam, xuất huyết

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

^h ví dụ chàm, xuất huyết da, đốm xuất huyết

ⁱ ví dụ băng huyết, xuất huyết cơ

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

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

^l ví dụ: nhiễm trùng, tụ máu, chấn thương xuất huyết

11. Quá liều và cách xử trí

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 tăng dần liều duy nhất. Các phản ứng phụ có ý nghĩa lâm sàng khác có thể xuất

hiện khi dùng quá liều bao gồm khó thở và tạm dừng tâm thất.

Trong trường hợp quá liều, các phản ứng phụ ở trên có thể xảy ra và cần theo dõi ECG.

Hiện tại không có thuốc giải độc được biết đến để đảo ngược tác dụng của ticagrelor và ticagrelor không thể thẩm tách được. Điều trị quá liều nên theo tiêu chuẩn y tế địa phương. Ảnh hưởng dự kiến của việc dùng ticagrelor quá mức là kéo dài thời gian chảy máu liên quan đến ức chế tiểu cầu. Truyền tiểu cầu đường như không có lợi ích lâm sàng ở bệnh nhân chảy máu. Nếu chảy máu xảy ra, thì các biện pháp điều trị hỗ trợ thích hợp khác nên được thực hiện.

12. Tính chất

Dược lực học

Nhóm điều trị: Thuốc chống kết tập tiểu cầu không bao gồm heparin.

Mã ATC: B01AC24

Cơ chế tác dụng

Ticagrelor thuộc nhóm cyclopentyltriazolopyrimidines (CPTP), dùng đường uống, tác động trực tiếp, gắn kết chọn lọc và thuận nghịch với thụ thể đối kháng P2Y₁₂, làm ngăn chặn sự hoạt hoá và kết tập tiểu cầu phụ thuộc P2Y₁₂ qua trung gian ADP. Ticagrelor không ngăn chặn sự gắn kết ADP nhưng khi gắn kết với thụ thể P2Y₁₂ sẽ ngăn chặn sự truyền tín hiệu do ADP gây ra. Vì các tiểu cầu tham gia vào sự khởi đầu và/ hoặc tiến triển các biến chứng huyết khối của bệnh xơ vữa động mạch, sự ức chế chức năng tiểu cầu đã cho thấy làm giảm nguy cơ biến cố tim mạch (CV) như tử vong, nhồi máu cơ tim (MI) hoặc đột quỵ.

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

Ticagrelor đã được ghi nhận làm tăng các tác dụng do adenosin gây ra ở những người khỏe mạnh và ở những bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp tính (ACS): giãn mạch (đo bằng sự gia tăng lưu lượng máu mạch vành ở những người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân bị ACS; đau đầu), ức chế chức năng tiểu cầu (trong máu người toàn thể trên *in vitro*) và khó thở. Tuy nhiên, mối liên hệ giữa sự gia tăng adenosin quan sát được và kết quả lâm sàng (ví dụ: tỷ lệ mắc bệnh - tử vong) vẫn chưa được làm rõ.

Tác dụng dược lực học

Sự khởi phát tác dụng

Ở những bệnh nhân mắc bệnh động mạch vành ổn định (CAD) với acid acetylsalicylic (ASA), ticagrelor cho thấy sự khởi phát nhanh chóng của tác dụng được lý đã được chứng minh bằng sự ức chế kết tập tiểu cầu (IPA) trung bình của ticagrelor sau 0,5 giờ sau khi dùng liều 180 mg là khoảng 41%, với tác dụng IPA tối đa là 89% sau 2-4 giờ sau khi dùng thuốc, và duy trì trong khoảng 2-8 giờ. 90% bệnh nhân có IPA > 70% sau 2 giờ dùng thuốc.

Tác động tồn dư

Nếu có kế hoạch phẫu thuật bắc cầu mạch vành (CABG), thì ticagrelor làm tăng nguy cơ chảy máu so với clopidogrel khi ngưng thuốc ít hơn 96 giờ trước khi tiến hành phẫu thuật.

Sự chuyển đổi thuốc

Chuyển từ clopidogrel 75 mg sang ticagrelor 90 mg hai lần mỗi ngày làm tăng IPA tuyệt đối 26,4% và chuyển từ ticagrelor sang clopidogrel làm giảm IPA tuyệt đối 24,5%. Bệnh nhân có thể được chuyển từ clopidogrel sang ticagrelor mà không có bất kỳ sự gián đoạn nào của tác dụng kháng tiểu cầu (xem phần **Cách dùng, liều dùng**).

Dược động học

Ticagrelor có dược động học tuyến tính. Sự tiếp xúc với ticagrelor và chất chuyển hóa có hoạt tính (AR-C124910XX) tỉ lệ với liều dùng lên tới 1260 mg.

Hấp thu

Sự hấp thu ticagrelor thì nhanh chóng với t_{max} trung bình khoảng 1,5 giờ. Sự hình thành của chất chuyển hóa chính AR-C124910XX (cũng có hoạt tính) trong tuần hoàn từ ticagrelor thì rất nhanh với t_{max} trung bình khoảng 2,5 giờ. Sau khi uống một liều đơn ticagrelor 90 mg ở những người khỏe mạnh lúc bụng đói, C_{max} là 529 ng/ml và AUC là 3.451 ng*h/ml. Tỷ lệ chất chuyển hóa so với thuốc gốc ban đầu là 0,28 đối với C_{max} và 0,42 đối với AUC. Dược động học của ticagrelor và AR-C124910XX ở những bệnh nhân có tiền sử MI nói chung tương tự như đối với bệnh nhân bị ACS. Dựa trên phân tích dược động học dân số của nghiên cứu PEGASUS, C_{max} trung bình của ticagrelor là 391 ng/ml và AUC là 3.801 ng*h/ml ở trạng thái ổn định khi dùng ticagrelor 60 mg. Đối với ticagrelor 90 mg C_{max} là 627 ng/ml và AUC là 6.255 ng* h/ml ở trạng thái ổn định.

Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình của ticagrelor được ước tính là 36%. Ăn một bữa ăn nhiều chất béo dẫn đến tăng AUC của ticagrelor 21% và giảm C_{max} của chất chuyển hóa có hoạt tính 22%, nhưng không có ảnh hưởng đến C_{max} của ticagrelor hoặc AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính. Những thay đổi nhỏ này được coi là có ý nghĩa lâm sàng tối thiểu; do đó, ticagrelor có thể được dùng cùng bữa ăn hoặc không. Ticagrelor cũng như chất chuyển hóa có hoạt tính là những chất nền P-gp.

Ticagrelor dưới dạng viên được nghiền và hoà vào nước để uống hoặc dùng qua ống thông mũi dạ dày, có sinh khả dụng tương đương với uống cả viên theo AUC và C_{max} của ticagrelor và chất chuyển hóa có hoạt tính. Sự tiếp xúc ban đầu (0,5 và 1 giờ sau dùng thuốc) từ viên ticagrelor nghiền hoà trong nước cao hơn so với dùng nguyên viên và nồng độ nói chung giống hệt nhau sau đó (2 đến 48 giờ).

Phân phối

Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định của ticagrelor là 87,5 l. Ticagrelor và chất chuyển hóa có hoạt tính gắn kết rộng rãi với protein huyết tương của người (> 99,0%).

Chuyển hoá

CYP3A4 là enzym chính chịu trách nhiệm chuyển hóa ticagrelor, hình thành chất chuyển hóa có hoạt tính và các tương tác của chúng với các chất nền CYP3A khác từ hoạt hoá đến ức chế.

Chất chuyển hóa chính của ticagrelor là AR-C124910XX, cũng có hoạt tính được đánh giá trên *in vitro* bằng cách gắn với thụ thể ADP P2Y₁₂ của tiểu cầu. Sự tiếp xúc toàn thân với chất chuyển hóa có hoạt tính là khoảng 30-40% so với ticagrelor.

Thải trừ

Đường thải trừ chính của ticagrelor là thông qua chuyển hóa ở gan. Khi dùng ticagrelor có gắn đồng vị phóng xạ, tỷ lệ đồng vị phóng xạ được tìm thấy trung bình khoảng 84% (57,8% trong phân, 26,5% trong nước tiểu). Tỷ lệ ticagrelor và chất chuyển hóa có hoạt tính tìm thấy trong nước tiểu đều dưới 1% liều dùng. Con đường thải trừ chính cho chất chuyển hóa có hoạt tính hầu như thông qua bài tiết ở mật. $t_{1/2}$ trung bình là khoảng 7 giờ đối với ticagrelor và 8,5 giờ đối với chất chuyển hóa có hoạt tính.

Các đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Sự tiếp xúc cao hơn với ticagrelor (khoảng 25% cho cả C_{max} và AUC) và chất chuyển hóa có hoạt tính được quan sát thấy ở bệnh nhân cao tuổi (≥ 75 tuổi) bị ACS so với bệnh nhân trẻ tuổi bằng phân tích được động học dân số. Sự khác biệt này không được coi là có ý nghĩa lâm sàng.

Trẻ em

Ticagrelor chưa được đánh giá đối với trẻ em.

Giới tính

Sự tiếp xúc cao hơn với ticagrelor và chất chuyển hóa hoạt động đã được quan sát thấy ở phụ nữ so với nam giới. Những khác biệt này không được coi là có ý nghĩa lâm sàng.

Suy thận

Sự tiếp xúc với ticagrelor thấp hơn khoảng 20% và sự tiếp xúc với 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 các đối tượng có chức năng thận bình thường.

Ở những bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối, phải chạy thận nhân tạo, AUC và C_{max} của ticagrelor 90 mg dùng mỗi ngày mà không có thăm phân máu cao hơn lần lượt là 38% và 51% so với các đối tượng có chức năng thận bình thường. Một sự gia tăng tương tự đã được quan sát thấy khi

ticagrelor được dùng ngay trước khi thăm phân máu (lần lượt là 49% và 61%) cho thấy ticagrelor không thể thăm phân được. Sự tiếp xúc với chất chuyển hóa có hoạt tính tăng ở mức độ thấp hơn (AUC 13-14% và C_{max} 17-36%). Tác dụng ức chế sự kết tập tiểu cầu (IPA) của ticagrelor không phụ thuộc vào sự thăm phân máu ở bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối và tương tự như các đối tượng có chức năng thận bình thường.

Suy gan

C_{max} và AUC của ticagrelor cao hơn lần lượt là 12% và 23% ở những bệnh nhân bị suy gan nhẹ so với các đối tượng khỏe mạnh. Tuy nhiên, tác dụng IPA của ticagrelor là tương tự giữa hai nhóm. Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ. Ticagrelor chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan nặng và không có thông tin được động học ở bệnh nhân suy gan vừa. Ở bệnh nhân có mức tăng trung bình hoặc nặng trong một hoặc nhiều xét nghiệm chức năng gan so với mức cơ bản, nồng độ ticagrelor trong huyết tương trung bình tương tự hoặc cao hơn một chút so với những người không có sự gia tăng các thông số gan so với mức cơ bản. Không cần khuyến cáo điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy gan trung bình (xem phần **Cách dùng, liều dùng và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

Dân tộc

Bệnh nhân gốc châu Á có sinh khả dụng trung bình cao hơn 39% so với bệnh nhân da trắng (vùng Caucasian). Bệnh nhân da đen có sinh khả dụng của ticagrelor thấp hơn 18% so với bệnh nhân da trắng, trong các nghiên cứu được lý lâm sàng, sự tiếp xúc (C_{max} và AUC) với ticagrelor ở các đối tượng người Nhật Bản là khoảng cao hơn 40% (20% sau khi điều chỉnh trọng lượng cơ thể) so với người da trắng. Sự tiếp xúc ở bệnh nhân gốc Tây Ban Nha hoặc Latinh tương tự như ở người da trắng.

13. Quy cách đóng gói:

Vi bấm nhôm – nhôm: Vi 10 viên. Hộp: 1 vi, 3 vi hoặc 10 vi.

Vi bấm nhôm – PVDC: Vi 10 viên. Hộp: 1 vi, 3 vi hoặc 10 vi.

14. Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

15. Điều kiện bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C. Tránh ánh sáng trực tiếp và nơi ẩm ướt.

16. Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở.

Cơ sở sản xuất và Cơ sở phân phối:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM AMPHARCO U.S.A

Khu Công Nghiệp Nhơn Trạch 3, Thị trấn Hiệp Phước, huyện Nhơn Trạch, tỉnh Đồng Nai.

Điện thoại: 02513 566202

AMPHARCO U.S.A