https://trungtamthuoc.com/

Black
100% PANTONE 18-1658 TCX
#FDECE6 (R: 253, G: 236, B: 230)
#D8A38F (R: 216, G: 163, B: 143)

https://trungtamthuoc.com/

Rx. Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

PLATETICA 60

Viên nén bao phim Ticagrelor 60 mg

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Để xa tầm tay trẻ em
Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc
Sử dụng thuốc có dạng bào chế và hàm lượng thích hợp với liều được chỉ định

THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Hoạt chất:

Ticagrelor .....60 mg

Tá dược vừa đủ: Mannitol 160C, cellulose vi tinh thể 102, tinh bột natri glycolat loại A, crospovidon XL, silic keo khan K200, magnesi stearat, Opadry AMB yellow (thành phần: polyvinyl alcohol, titan dioxid, talc, oxid sắt vàng, lecithin, gôm xanthan).

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim màu vàng, bóng láng, không bong hay dính chữ, hình tròn, hai mặt khum, một mặt trơn láng, một mặt có vạch ngang, cạnh và thành viên lành lặn. Không bẻ đôi viên thuốc.

CHỈ ĐỊNH

Ticagrelor phối hợp với acid acetylsalicylic (ASA) được chỉ định để phòng ngừa các biến cố huyết khối do xơ vữa động mạch ở người lớn với:

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

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Những bệnh nhân dùng ticagrelor nên duy trì liều acid acetylsalicylic (ASA) thấp hàng ngày với 75-150 mg, trừ khi có chống chỉ định cụ thể.

Hội chứng mạch vành cấp

Nên khởi đầu điều trị với liều đơn 180 mg ticagrelor, sau đó duy trì với liều 90 mg x 2 lần/ngày.

Liều ticagrelor 90 mg x 2 lần/ngày điều trị trong 12 tháng ở bệnh nhân ACS trừ khi có chỉ định ngừng thuốc trên lâm sàng.

Tiền sử nhồi máu cơ tim

Liều khuyến cáo ticagrelor là 60 mg x 2 lần/ngày khi cần điều trị kéo dài đối với bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim ít nhất một năm và có nguy cơ huyết khối do xơ vữa động mạch cao. Điều trị có thể được bắt đầu mà không bị gián đoạn như liệu pháp tiếp tục sau khi điều trị một năm đầu với ticagrelor 90 mg hoặc chất ức chế thụ thể adenosine diphosphate (ADP) khác ở bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp với nguy cơ huyết khối do xơ vữa động mạch cao. Thời điểm bắt đầu điều trị bằng ticagrelor sau khi nhồi máu cơ tim có thể lên đến 2 năm, hoặc trong vòng 1 năm sau khi ngừng điều trị với chất ức chế thụ thể adenosine diphosphate (ADP). Dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả khi dùng ticagrelor lên đến 3 năm đang còn hạn chế.

Nếu cần thiết thay thế thuốc, liều đầu tiên của ticagrelor nên được dùng 24 giờ sau liều cuối cùng của thuốc chống kết tập tiểu cầu khác.

Quên liều

https://trungtamthuoc.com/

Nên tránh quên dùng thuốc khi điều trị. Bệnh nhân quên 1 liều ticagrelor chỉ nên dùng 1 viên (liều kế tiếp) vào đúng giờ theo kế hoạch uống thuốc.

Nhóm đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều.

Suy thận: Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận.

Suy gan: Ticagrelor không được nghiên cứu ở những bệnh nhân bị suy gan nặng, do vậy chống chỉ định ở những bệnh nhân này. Chỉ có ít thông tin về những bệnh nhân bị suy gan mức độ vừa. Không khuyến cáo điều chỉnh liều, nhưng ticagrelor cần sử dụng thận trọng. Không cần điều chỉnh liều ở 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. Hiện chưa có dữ liệu.

Cách dùng

- Dùng đường uống. Ticagrelor có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.
- Đối với bệnh nhân không thể nuốt nguyên viên thuốc, có thể nghiền viên ticagrelor thành bột mịn và phân tán trong nửa ly nước và uống ngay lập tức. Tráng ly bằng nửa ly nước và uống hết. Hỗn hợp cũng có thể được dùng qua ống thông dạ dày (loại CH8 hay lớn hơn). Điều quan trọng là phải tráng ống thông dạ dày với nước sau khi đã dùng hỗn hợp thuốc.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.
- 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).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

- Nguy cơ chảy máu:

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

+ Bệnh nhân có xu hướng bị chảy máu (ví dụ vừa bị chấn thương, vừa tiến hành phẫu thuật, rối loạn đông máu, đang hoặc vừa bị chảy máu đường tiêu hóa). Ticagrelor chống chỉ định ở bệnh nhân đang bị chảy máu do bệnh lý, có tiền sử xuất huyết não, và bệnh nhân suy gan nặng.

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

Truyền tiểu cầu không có tác dụng đảo ngược tác dụng ức chế tiểu cầu của ticagrelor ở người khoẻ mạnh và không có tác dụng lâm sàng ở bệnh nhận đang xuất huyết. Vì dùng đồng thời ticagrelor với desmopressin không làm giảm thời gian chảy máu, desmopressin rất có thể không có hiệu quả kiểm soát các biến cố chảy máu trên lâm sàng.

Điều trị bằng thuốc chống tiêu sợi huyết (acid aminocaproic hoặc acid tranexamic) và/hoặc yếu tố tái tổ hợp VIIa có thể giúp tăng cầm máu. Sau khi xác định và kiểm soát được nguyên nhân gây chảy máu có thể dùng lại ticagrelor.

- Phẫu thuật

Bệnh nhân nên thông báo cho bác sỹ và nha sĩ biết rằng họ đang dùng ticagrelor trước khi ấn định bất kỳ một cuộc phẫu thuật hoặc 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

https://trungtamthuoc.com/

phẫu thuật nhưng có cùng tỷ lệ gây chảy máu nặng với clopidogrel sau khi ngưng thuốc trên 2 ngày trước khi phẫu thuật. Nếu bệnh nhân phải phẫu thuật không cấp thiết và tác dụng chống kết tập tiểu cầu không như mong muốn, nên ngưng dùng ticagrelor 5 ngày trước khi phẫu thuật.

- Bệnh nhân từng bị đột quỵ thiếu máu cục bộ

Bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp và từng bị đột quỵ thiếu máu cục bộ có thể được điều trị với ticagrelor lên đến 12 tháng (nghiên cứu PLATO).

Trong nghiên cứu PEGASUS, không có sự tham gia của bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim kèm đột quỵ thiếu máu cục bộ trước đó. Vì vậy, do thiếu thông tin, điều trị với ticagrelor trên 1 năm ở những bệnh nhân này không được khuyến cáo.

- Suy gan

Chống chỉ định dùng ticagrelor cho những bệnh nhân suy gan nặng. Do kinh nghiệm dùng ticagrelor cho bệnh nhân suy gan mức độ vừa bị hạn chế, nên thận trọng khi dùng cho những bệnh nhân này.

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

Theo dõi điện tâm đồ bằng máy Holter cho thấy tần suất của hầu hết các trường hợp ngưng thất không triệu chứng khi điều trị bằng ticagrelor tăng lên so với clopidogrel. Những bệnh nhân có nguy cơ cao bị chậm nhịp tim (như hội chứng suy nút xoang không đặt máy tạo nhịp, block nhĩ thất độ 2 hoặc 3 hoặc bị ngất liên quan đến nhịp tim chậm) đã được loại trừ khỏi nghiên cứu chính khi đánh giá tính an toàn và hiệu quả của ticagrelor. Do đó, vì kinh nghiệm lâm sàng hạn chế, nên thận trọng khi dùng ticagrelor cho những bệnh nhân này.

Hơn nữa, nên thận trọng khi dùng ticagrelor đồng thời với các thuốc làm chậm nhịp tim. Tuy nhiên không có bằng chứng ghi nhận các phản ứng không mong muốn đáng kể trên lâm sàng trong thử nghiệm PLATO sau khi dùng chung với một hoặc nhiều thuốc làm chậm nhịp tim (ví dụ, 96% trường hợp dùng ức chế bêta, 33% trường hợp dùng thuốc ức chế kênh calci diltiazem và verapamil, và 4% trường hợp dùng digoxin).

Suốt quá trình nghiên cứu trên phân nhóm bệnh nhân chạy Holter trong thử nghiệm PLATO, có nhiều bệnh nhân ngưng thất trên 3 giây với ticagrelor hơn so với clopidogrel trong giai đoạn cấp của hội chứng mạch vành cấp. Sự gia tăng số trường hợp ngưng thất xác định bằng Holter khi dùng ticagrelor cao hơn ở nhóm bệnh nhân suy tim mạn tính (CHF) trên tổng số đối tượng 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 tác dụng không mong muốn trên lâm sàng nào liên quan đến sự mất cân bằng (bao gồm ngất hoặc đặt máy tạo nhịp) ở các bệnh nhân này.

- Khó thở

Khó thở đã phát hiện ở những bệnh nhân điều trị với ticagrelor. Triệu chứng này thông thường ở mức độ từ nhẹ đến vừa và tự hồi phục mà không cần ngưng điều trị. Bệnh nhân hen suyễn/bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) 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 mới bị cơn khó thở, khó thở kéo dài hoặc nặng lên, phải theo dõi chặt chẽ và nếu quá trầm trọng, phải ngưng dùng ticagrelor.

- Tăng creatinin

Nồng độ creatinin có thể tăng khi điều trị với ticagrelor. Cơ chế chưa được rõ. Nên kiểm tra chức năng thận căn cứ vào thực tế điều trị hàng ngày. Ở những bệnh nhân bị ACS, nên kiểm tra chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị bằng ticagrelor 1 tháng, 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 ức chế thụ thể angiotensin.

- Tăng acid uric

https://trungtamthuoc.com/

Tăng acid uric máu có thể xảy ra trong quá trình điều trị bằng ticagrelor. Thận trọng khi dùng ticagrelor cho bệnh nhân có tiền sử tăng acid uric máu hoặc bệnh gút. Để đề phòng, không nên sử dụng ticagrelor cho bệnh nhân bị bệnh thận do acid uric.

- Xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP)

TTP rất hiếm gặp khi dùng ticagrelor, đặc trưng bởi giảm tiểu cầu và thiếu máu tan máu vi mạch liên quan đến các dấu hiệu thần kinh, rối loạn chức năng thận hoặc sốt. TTP có khả năng gây tử vong đòi hỏi phải điều trị kịp thời bao gồm sử dụng kỹ thuật lọc huyết tương.

- Can thiệp với các xét nghiệm chức năng tiểu cầu để chẩn đoán giảm tiểu cầu do heparin (HIT)

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

Kết quả âm tính giả ở một xét nghiệm chức năng tiểu cầu (bao gồm, nhưng không thể loại trừ xét nghiệm HIPA) đối với HIT được báo cáo ở bệnh nhân sử dụng ticagrelor. Điều này liên quan đến sự ức chế thụ thể $P2Y_{12}$ ở tiểu cầu của người hiến tặng khỏe mạnh bởi ticagrelor trong xét nghiệm huyết thanh/huyết tương của bệnh nhân. Cần cung cấp thông tin điều trị đồng thời với ticagrelor khi thuyết minh về các xét nghiệm chức năng tiểu cầu HIT. Ở bệnh nhân xuất hiện HIT, lợi ích/nguy cơ khi tiếp tục điều trị bằng ticagrelor nên được đánh giá, xem xét cả hai trạng thái prothrombotic của HIT và tăng nguy cơ chảy máu khi điều trị đồng thời thuốc chống đông máu với 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, không dùng đồng thời ticagrelor với liều duy trì ASA cao (> 300 mg).

- Ngừng sớm

Việc ngừng sớm điều trị với bất kỳ thuốc ức chế kết tập tiểu cầu, bao gồm ticagrelor, có thể gây ra nguy cơ tử vong do tim mạch (CV), nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ do bệnh sẵn có của bệnh nhân. Vì vậy, nên tránh việc ngừng sớm.

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

Phụ nữ có khả năng sinh con:

Phụ nữ có khả năng sinh con nên dùng các biện pháp tránh thai thích hợp trong suốt thời gian dùng ticagrelor.

Phụ nữ mang thai:

Chưa có hoặc còn giới hạn dữ liệu về việc dùng ticagrelor cho phụ nữ có thai. Những nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc có độc tính lên hệ sinh sản. Không dùng ticagrelor khi đang mang thai.

Phụ nữ 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 quyết định liệu có nên ngưng cho con bú hoặc ngưng/tránh dùng ticagrelor khi cân nhắc kỹ giữa lợi ích cho con bú và lợi ích khi điều trị cho mẹ.

Khả năng sinh sản:

Ticagrelor không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của con đực hay con cái ở động vật.

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

Ticagrelor ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Đã có báo cáo về chóng mặt và nhầm lẫn trong quá trình điều trị với ticagrelor. Vì thế, bệnh nhân gặp phải những triệu chứng này nên cẩn thận khi lái xe hay vận hành những máy móc nguy hiểm.

TƯƠNG TÁC THUỐC

https://trungtamthuoc.com/

Ticagrelor là một cơ chất chính của enzym CYP3A4 và ức chế yếu CYP3A4. Ticagrelor cũng là một cơ chất của P-gp và ức chế yếu P-gp và có thể gây tăng nồng độ các cơ chất P-gp.

Ảnh hưởng của các thuốc khác đến ticagrelor

- Các chất ức chế CYP3A4

Các chất ức chế mạnh CYP3A4 – Dùng đồng thời ketoconazol với ticagrelor làm tăng 2,4 lần C_{max} và 7,3 lần AUC của ticagrelor. Làm giảm 89% C_{max} và 56% AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính. Các chất ức chế mạnh CYP3A4 khác (clarithromycin, nefazodon, ritonavir và atazanavir) cũng có tác động tương tự và chống chỉ định dùng đồng thời với ticagrelor.

Các chất ức chế vừa CYP3A4 – Dùng đồng thời diltiazem với ticagrelor làm tăng 69% C_{max} và 2,7 lần AUC của ticagrelor, làm giảm 38% C_{max} và không đổi AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính. Ticagrelor không ảnh hưởng đến nồng độ diltiazem trong máu. Các thuốc ức chế vừa CYP3A4 khác (ví dụ, amprenavir, aprepitant, erythromycin và fluconazol) dự kiến có tác động tương tự và cũng được dùng đồng thời với ticagrelor.

Đã có ghi nhận nồng độ ticagrelor tăng gấp 2 lần sau khi tiêu thụ một lượng lớn nước ép bưởi hàng ngày (3 x 200 ml). Mức độ nghiêm trọng của sự gia tăng nồng độ này được cho là không liên quan trên lâm sàng ở hầu hết bệnh nhân.

- Các chất cảm ứng CYP3A

Dùng đồng thời rifampicin với ticagrelor làm giảm 73% C_{max} và 86% AUC của ticagrelor. C_{max} không thay đổi và AUC giảm 46% của chất chuyển hóa có hoạt tính. Các chất cảm ứng CYP3A khác (ví dụ, dexamethason, phenytoin, carbamazepin và phenobarbital) cũng làm giảm nồng độ ticagrelor. Dùng đồng thời ticagrelor với chất cảm ứng CYP3A mạnh có thể làm giảm nồng độ và hiệu quả của ticagrelor. Do đó, không nên dùng đồng thời ticagrelor với 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 (C_{max}) 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 (như verapamil, quinidin), cũng có thể gây tăng nồng độ của ticagrelor. Nếu không thể tránh dùng chung với các thuốc này, cần thận trọng khi dùng.

- Những chất khác

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

Có sự trì hoãn và giảm nồng độ của các thuốc ức chế $P2Y_{12}$ đường uống, bao gồm ticagrelor cũng như chất chuyển hóa có hoạt tính của nó, ở những bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp (ACS) khi điều trị bằng morphin (nồng độ ticagrelor giảm 35%). Tương tác này có thể liên quan đến giảm nhu động đường tiêu hóa và giống với các opioid khác. Chưa có bằng chứng trên lâm sàng, nhưng dữ liệu cho thấy khả năng giảm hiệu quả của ticagrelor ở những bệnh nhân dùng phối hợp ticagrelor với morphin. Ở những bệnh nhân bị ACS, trường hợp không thể không sử dụng morphin và ức chế $P2Y_{12}$ nhanh được xem là quan trọng, nên cân nhắc sử dụng thuốc ức chế $P2Y_{12}$ tiêm tĩnh mạch.

Ảnh hưởng của ticagrelor đến các thuốc khác

- Thuốc chuyển hóa bởi enzym CYP3A4

https://trungtamthuoc.com/

+ *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 trong đó, 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 không mong 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 nhiều loại statin khác nhau, nhưng không có quan ngại về tính an toàn của statin trên 93% cá thể dùng những thuốc này. Ticagrelor là một chất ức chế nhẹ CYP3A4. Không khuyến cáo dùng đồng thời ticagrelor với các cơ chất CYP3A4 có trị số trị liệu hẹp (như là cisaprid và các alkaloid cựa lúa mạch) vì ticagrelor có thể gây tăng nồng độ những 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 chung với ticagrelor, ở vài cá thể có thể tăng tối đa lên 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 chỉ số trị liệu hẹp phụ thuộc P-gp như digoxin.

Ticagrelor không ảnh hưởng lên nồng độ trong máu của cyclosporin. Tác động của ticagrelor lên các cơ chất của P-gp khác chưa được nghiên cứu.

- Các thuốc chuyển hóa bởi enzym CYP2C9

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

- Thuốc ngừa thai đường uống

Dùng đồng thời ticagrelor và levonorgrestrel và ethinyl estradiol làm tăng khoảng 20% nồng độ của ethinyl estradiol nhưng không làm thay đổi dược động học của levonorgrestrel. Trên lâm sàng, không có ảnh hưởng đến hiệu quả của thuốc ngừa thai đường uống khi dùng đồng thời levonorgrestrel và ethinyl estradiol với ticagrelor.

- Các thuốc gây nhịp tim chậm

Do có ghi nhận nhiều trường hợp ngưng thất 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 ngoại ý đáng kể trên lâm sàng được ghi nhận trong nghiên cứu PLATO sau khi dùng đồng thời với một hoặc nhiều thuốc gây nhịp tim chậm (ví dụ, 96% trường hợp dùng ức chế bêta, 33% trường hợp dùng ức chế kênh calci diltiazem và verapamil và 4% trường hợp dùng digoxin).

- Các liệu pháp phối hợp thuốc khác

Trong các nghiên cứu lâm sàng, ticagrelor thường được phối hợp với ASA, thuốc ức chế bơm proton, statin, chẹn bêta, thuốc ức chế enzym 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.

https://trungtamthuoc.com/

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Rất thường gặp (ADR ≥ 1/10)

- Máu và hệ tạo máu: Rối loạn chảy máu[b].
- Chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng acid uric máu[d].
- Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Khó thở.

Thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10)

- Chuyển hóa và dinh dưỡng: Bệnh gút/viêm khớp gút.
- Hệ thần kinh: Chóng mặt, ngất xỉu, đau đầu.
- Mạch máu: Huyết áp thấp.
- Tai và mê đạo: Chóng mặt.
- Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Chảy máu đường hô hấp[f].
- Hệ tiêu hóa: Xuất huyết tiêu hóa[g], tiêu chảy, nôn, khó tiêu, táo bón.
- Da và tổ chức dưới da: Chảy máu ở da hoặc dưới da[h], phát ban, ngứa.
- Thận và tiết niệu: Chảy máu đường tiết niệu[j].
- Các xét nghiệm: Tăng creatinin máu[d].
- Thương tổn, độc tố và biến chứng do thủ thuật: Chảy máu sau khi tiến hành các thủ thuật, chảy máu do chấn thương[l].

Ít gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/100)

- U lành tính, ác tính và chưa xác định (bao gồm u nang, bệnh polyp): Chảy máu ở khối u[a].
- Hệ miễn dịch: Quá mẫn bao gồm phù mạch[c].
- Tâm thần: Lo lắng.
- Hệ thần kinh: Xuất huyết trong não bộ.
- Mắt: Xuất huyết ở mắt.
- Tai và mê đạo: Xuất huyết ở tai[e].
- Tiêu hóa: Chảy máu khoang sau màng bụng.
- Mô liên kết cơ xương và xương: Chảy máu ở cơ[i].
- Hệ sinh sản: Chảy máu hệ sinh sản[k].

Tần suất chưa rõ

- Máu và hệ tạo máu: Xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối[c].

[a] ví dụ: Chảy máu do ung thư bàng quang, ung thư dạ dày, ung thư ruột già.

[b] ví dụ: Tăng khả năng bầm tím, tụ máu tự phát, nội tạng chảy máu.

[c] Nhận biết sau khi thuốc được đưa ra thị trường.

[d] Tần suất theo các quan sát ở phòng thí nghiệm (acid uric tăng cao hơn giới hạn trên của mức bình thường từ giá trị ban đầu bên dưới hoặc trong khoảng bình thường. Creatinin tăng trên 50% so với giá trị ban đầu) và không phải tần suất báo cáo biến cố bất lợi chưa xử lí.

[e] ví dụ: Chảy máu kết mạc, võng mạc, nội nhãn.

[f] ví dụ: Chảy máu cam, ho ra máu.

[g] ví dụ: Chảy máu nướu, xuất huyết trực tràng, xuất huyết do loét dạ dày.

[h] ví dụ: Bầm máu, xuất huyết da, ban xuất huyết.

[i] ví dụ: Tràn máu khớp, xuất huyết cơ.

[j] ví dụ: Tiểu máu, viêm bàng quang xuất huyết.

[k] ví dụ: Xuất huyết âm đạo, máu trong tinh dịch, xuất huyết sau mãn kinh.

https://trungtamthuoc.com/

[1] ví dụ: Thâm tím, tụ máu do chấn thương, xuất huyết do chấn thương.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Ticagrelor được dung nạp tốt khi dùng các liều đơn lên đến 900 mg. Độc tính trên hệ tiêu hóa bị giới hạn theo liều trong một nghiên cứu đơn tăng dần liều dùng. Các phản ứng ngoại ý có ý nghĩa về mặt lâm sàng có thể xuất hiện khi dùng quá liều bao gồm khó thở và ngưng thất.

Khi bị quá liều, nên ghi nhận những tác dụng không mong muốn có thể xảy ra và cần theo dõi điện tâm đồ (ECG).

Hiện nay chưa có thuốc giải độc để đảo ngược tác động của ticagrelor và không thể phân tách ticagrelor. Xử trí khi quá liều nên tuân theo thực hành y khoa chuẩn. Ảnh hưởng của việc dùng quá liều ticagrelor làm kéo dài thời gian chảy máu liên quan đến ức chế tiểu cầu. Nếu có xuất huyết, nên tiến hành các biện pháp hỗ trợ thích hợp.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế kết tập tiểu cầu.

Mã ATC: B01AC24

Cơ chế hoạt động:

Platetica chứa ticagrelor, một thành phần của nhóm hóa học cyclopentyltriazolopyrimidin (CPTP), dùng đường uống, có tác động trực tiếp, đối kháng thụ thể $P2Y_{12}$ chọn lọc và tương tác thuận nghịch, ngăn cản quá trình hoạt hóa và kết tập tiểu cầu phụ thuộc $P2Y_{12}$ qua trung gian ADP adenosin diphosphat. Ticagrelor không ngăn cản gắn kết với ADP, nhưng khi gắn với thụ thể $P2Y_{12}$ 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 làm tăng các tác dụng kích thích bởi adenosine ở những người khỏe mạnh và những bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp (ACS): giãn mạch (lưu lượng máu mạch vành tăng ở những người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân ACS, đau đầu), ức chế chức năng tiểu cầu (trong toàn bộ máu ở người trên *in vitro*) và khó thở. Tuy nhiên, chưa làm rõ được mối liên hệ giữa tăng adenosine và các kết quả lâm sàng (ví dụ: tỷ lệ mắc bệnh - tử vong).

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 180 mg vào khoảng 41%, hiệu quả ức chế kết tập tiểu cầu (IPA) tối đa là 89% sau khi dùng thuốc 2-4 giờ và duy trì tiếp 2-8 giờ. 90% bệnh nhân có mức độ ức chế kết tập tiểu cầu (IPA) cuối cùng là > 70% sau hai giờ dùng thuốc.
- *Tác động tồn dư*: Nếu có kế hoạch phẫu thuật bắc cầu mạch vành, nguy cơ xuất huyết tăng lên so với clopidogrel nếu ngưng dùng ticagrelor chưa đủ 96 giờ trước khi tiến hành phẫu thuật.
- *Dữ liệu về chuyển đổi thuốc*: Việc chuyển từ 75 mg clopidogrel sang dùng 90 mg ticagrelor 2 lần mỗi ngày làm tăng sự ức chế kết tập tiểu cầu (IPA) tuyệt đối lên 26,4% và chuyển từ ticagrelor sang dùng clopidogrel làm giảm 24,5% sự ức chế kết tập tiểu cầu (IPA). Bệnh nhân có thể chuyển từ clopidogrel sang dùng ticagrelor mà không bị gián đoạn hiệu quả kháng tiểu cầu.

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.

https://trungtamthuoc.com/

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Ticagrelor cho thấy dược động học tuyến tính. Nồng độ của 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 thời gian đạt nồng độ đỉnh (t_{max}) trung bình khoảng 1,5 giờ. Chất chuyển hóa chính tuần hoàn trong máu AR-C124910XX (cũng có hoạt tính) của ticagrelor được tạo thành nhanh với t_{max} trung bình khoảng 2,5 giờ. Sau khi uống 90 mg ticagrelor lúc đói ở người khỏe mạnh, nồng độ đỉnh (C_{max}) đạt 529 ng/ml và diện tích dưới đường cong (AUC) là 3451 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. Dược động học của ticagrelor và AR-C124910XX ở những bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim tương tự như những đối tượng có hội chứng mạch vành cấp. Dựa trên phân tích dược động học của nghiên cứu PEGASUS, C_{max} trung bình của ticagrelor là 391 ng/ml và AUC là 3801 ng*giờ/ml ở trạng thái ổn định đối với ticagrelor 60 mg. Còn đối với ticagrelor 90 mg, C_{max} là 627 ng/ml và AUC là 6255 ng*giờ/ml.

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 trong thời gian sau đó (sau 2 - 48 giờ).

Phân bố:

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

Chuyển hóa:

CYP3A4 là enzym chính chịu trách nhiệm chuyển hóa ticagrelor và tạo nên chất chuyển hóa có hoạt tính và sự tương tác với các cơ chất khác của enzym CYP3A có thể đi từ hoạt hóa đến ức chế.

Chất chuyển hóa chính của ticagrelor là AR-C124910XX, chất này cũng có hoạt tính khi nghiên cứu *in vitro* gắn kết với thụ thể $P2Y_{12}$ 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:

Ticagrelor được bài tiết chủ yếu thông qua chuyển hóa ở gan. Khi uống ticagrelor được đánh dấu phóng xạ, hoạt tính phóng xạ được thu hồi trung bình khoảng 84% (57,8% ở phân, 26,5% ở nước tiểu). Sự thu 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 hoạt tính rất có thể qua đường mật.

Thời gian bán thải ($T_{1/2}$) 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*: Khả năng tiếp xúc với ticagrelor cao hơn (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

https://trungtamthuoc.com/

mạch vành cấp khi 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 ở trẻ em.
- *Giới tính*: Khả năng 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*: Khả năng tiếp xúc với ticagrelor thấp hơn khoảng 20% và khả năng 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 những bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

Ở những bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối khi chạy thận nhân tạo, các giá trị AUC và C_{max} khi dùng ticagrelor 90 mg mỗi ngày mà không lọc máu cao hơn 38% và 51% so với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Sự gia tăng tương tự về nồng độ khi ticagrelor dùng ngay trước khi lọc máu (tương ứng 49% và 61%) cho thấy ticagrelor không thẩm tách được. Nồng độ của chất chuyển hóa có hoạt tính tăng thấp hơn (AUC 13-14% và C_{max} 17-36%). Tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu (IPA) của ticagrelor ở bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối không phụ thuộc vào chạy thận nhân tạo và tương tự 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, tuy nhiên tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu (IPA) của ticagrelor 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 dược động học ở bệnh nhân suy gan vừa. Ở những bệnh nhân có sự gia tăng một hoặc nhiều thông số xét nghiệm chức năng gan vừa hoặc nghiêm trọng tại thời điểm ban đầu, nồng độ trung bình trong huyết tương của ticagrelor tương tự hoặc tăng nhẹ so với những người không tăng giá trị ban đầu. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan vừa.
- *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 (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. Khả năng tiếp xúc của ticagrelor ở bệnh nhân người gốc Tây Ban Nha hoặc người Latin tương tự như người da trắng.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

BẢO QUẢN

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Nhà sản xuất.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg. date), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn bao bì.

Sản xuất tại:

Công ty TNHH Sinh dược phẩm HERA

Lô A17 Khu công nghiệp Tứ Hạ, thị xã Hương Trà, tỉnh Thừa Thiên Huế, Việt Nam.