https://trungtamthuoc.com/

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

BV-TICALOR 60/90

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC.
ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM.
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

THÀNH PHẦN: Mỗi viên nén bao phim chứa:
Thành phần dược chất:
BV-TICALOR 60: Ticagrelor..... 60,0 mg.
BV-TICALOR 90: Ticagrelor.....90,0 mg.
Thành phần tá dược: Manitol, cellulose vi tinh thể 101, hydroxypropyl cellulose - l, sodium lauryl sulfate, croscarmellose sodium, cellulose vi tinh thể 102, magnesi stearat, hydroxypropyl methyl cellulose 6cps, bột talc, macrogol 400, titan dioxyd, sắt oxyd vàng.
DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén bao phim. Viên nén bao phim hình tròn, màu vàng, hai mặt khum-trơn.
CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ: BV-TICALOR, 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 người lớn bị:
- Hội chứng mạch vành cấp ACS.
- Nhồi máu cơ tim (MI) và có nguy cơ cao hình thành huyết khối.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:
Cách dùng:
Dùng đường uống.
BV-TICALOR có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.
Đối với bệnh nhân không thể nuốt nguyên viên thuốc, có thể nghiền viên BV-TICALOR 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 dịch 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 dịch thuốc.
Nên tránh quên dùng thuốc khi điều trị. Bệnh nhân quên 1 liều BV-TICALOR nên dùng chỉ 1 viên 90 mg (liều kế tiếp) vào đúng giờ thông lệ.
Liều lượng:
Bệnh nhân dùng BV-TICALOR cũng nên uống ASA hằng ngày, trừ khi có chống chỉ định cụ thể. Sau một liều khởi đầu với ASA, nên dùng BV-TICALOR với liều duy trì 75-100 mg ASA
Hội chứng mạch vành cấp: Nên khởi đầu điều trị với chỉ một liều nạp 180 mg ticagrelor (hai viên BV-TICALOR 90; ba viên BV-TICALOR 60) và sau đó duy trì với liều 90 mg hai lần mỗi ngày.
Khuyến cáo điều trị lên đến 12 tháng trừ khi có chỉ định lâm sàng ngưng dùng BV-TICALOR.
Tiền sử nhồi máu cơ tim: Liều khuyến cáo của BV-TICALOR 60 mg x 2 lần/ ngày khi cần điều trị kéo dài cho bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim ít nhất 1 năm và có nguy cơ cao bị biến cố huyết khối. Có thể bắt đầu điều trị mà không bị gián đoạn sau khi điều trị với ticagrelor 90 mg hoặc đã điều trị bằng thuốc ức chế thụ thể adenosine diphosphate (ADP) khác ở bệnh nhân ACS có nguy cơ cao hình thành huyết khối. Điều trị cũng có thể được bắt đầu lên đến 2 năm kể từ khi bị MI, 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 an toàn của ticagrelor điều trị hơn 3 năm còn hạn chế.
Nếu cần đổi thuốc, nên dùng BV-TICALOR đầu tiên trong vòng 24 giờ sau liều cuối cùng của thuốc chống kết tập tiểu cầu khác.
Các nhóm đối tượng đặc biệt
Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi.
Bệnh nhân suy thận: Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận. Chưa có thông tin liên quan đến điều trị cho bệnh nhân lọc thận nhân tạo và vì vậy không khuyến cáo dùng ticagrelor ở những bệnh nhân này.
Bệnh nhân suy gan: Ticagrelor chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan nặng, vì vậy, chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan nặng. Dữ liệu nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan trung bình còn hạn chế. Không khuyến khích điều chỉnh liều nhưng cần thận trọng khi sử dụng ticagrelor ở bệnh nhân suy gan trung bình. Không cần điều chỉnh liều trên bệnh nhân suy gan nhẹ.
Trẻ em: Chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả của ticagrelor ở trẻ em dưới 18 tuổi trong chỉ định đã được phê duyệt ở người lớn. Hiện chưa có dữ liệu.
CHỐNG CHỈ ĐỊNH:
- Quá mẫn cảm với ticagrelor hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Đang bị chảy máu do bệnh lý.
- Tiền sử bị chảy máu trong sọ.
- 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 SỬ DỤNG:
Thuốc này chỉ dùng theo toa bác sỹ.
Nguy cơ chảy máu
- Nên cân bằng việc sử dụng ticagrelor ở bệnh nhân đã biết bị tăng nguy cơ chảy máu với lợi ích phòng ngừa các biến cố do huyết khối do xơ vữa động mạch. 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 do chấn thương gần đây, phẫu thuật gần đây, 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 chảy máu trong sọ, và bệnh nhân suy gan vừa đến nặng.
- Bệnh nhân dùng chung 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.
- Chưa có dữ liệu ở bệnh nhân dùng ticagrelor liên quan tới lợi ích cầm máu khi truyền tiểu cầu; sự tuần hoàn ticagrelor trong máu có thể ức chế các tiểu cầu được truyền vào. Sự tuần hoàn ticagrelor trong máu có thể ức chế các tiểu cầu được truyền vào. Vì dùng đồng thời ticagrelor với desmopressin không làm giảm thời gian chảy máu, desmopressin rất có thể không ảnh hưởng đến kiểm soát các biến cố do 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
- Nên khuyến bệnh nhân thông báo cho bác sĩ và nha sĩ biết rằng họ đang dùng ticagrelor trước khi ấn định bất kỳ một cuộc phẫu thuật hoặc trước khi uống bất kỳ thuốc mới nào.
- Trong nghiên cứu PLATO trên phân nhóm bệnh nhân phẫu thuật bắc cầu mạch vành (CABG), ticagrelor gây chảy máu nhiều hơn clopidogrel khi ngưng điều trị 1 ngày trước khi phẫu thuật nhưng có cùng tỷ lệ gây chảy máu nặng so với clopidogrel sau khi ngưng thuốc trên 2 ngày trước khi phẫu thuật. Nếu một bệnh nhân sắp trải qua cuộc phẫu thuật không cấp thiết và không muốn ảnh hưởng của chống kết tập tiểu cầu, nên ngưng dùng BV-TICALOR 7 ngày trước khi phẫu thuật.

Bệnh nhân trước đây bị đột quỵ do thiếu máu cục bộ
- Bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp có tiền sử đột quỵ do thiếu máu cục bộ có thể được điều trị bằng BV-TICALOR cho đến 12 tháng (trong nghiên cứu PLATO).
- Nghiên cứu PEGASUS không bao gồm bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim mà trước đây bị đột quỵ do thiếu máu cục bộ. Do không có dữ liệu nên không khuyến cáo điều trị hơn 1 năm ở những bệnh nhân này.

Suy gan: Chống chỉ định dùng ticagrelor ở bệnh nhân suy gan nặng. Kinh nghiệm sử dụng ở bệnh nhân suy gan trung bình còn hạn chế, vì thế, nên thận trọng khi sử dụng ở các bệnh nhân này.

Bệnh nhân có nguy cơ bị các biến cố nhịp tim chậm
- Dựa vào quan sát mô tả hầu hết các trường hợp ngưng thất không triệu chứng trong một nghiên cứu lâm sàng trước đây, những bệnh nhân có nguy cơ cao bị biến cố chậm nhịp tim (như bệnh nhân bị hội chứng suy nút xoang không được 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 PLATO 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.
- Thêm vào đó, nên thận trọng khi dùng ticagrelor chung với các thuốc làm chậm nhịp tim. Tuy nhiên không có bằng chứng ghi nhận các phản ứng ngoại ý 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% ca dùng chẹn bêta, 33% ca dùng thuốc chẹn kênh calci diltiazem và verapamil, và 4% ca 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 ca ngưng thất xác định bằng Holter khi dùng ticagrelor cao hơn ở nhóm bệnh nhân suy tim sung huyết so với tổng dân số nghiên cứu trong giai đoạn cấp của Hội chứng mạch vành cấp, mà không xảy ra trên nhóm dùng ticagrelor trong một tháng hoặc khi so sánh với clopidogrel. Không có hậu quả lâm sàng ngoại ý nào liên quan đến sự mất cân bằng này (bao gồm ngất hoặc đặt máy tạo nhịp) trong dân số bệnh nhân này.

Khó thở: Khó thở được ghi nhận ở các bệnh nhân điều trị với ticagrelor. Triệu chứng này thông thường ở mức độ từ nhẹ đến trung bình và tự hồi phục mà không cần ngưng điều trị. Bệnh nhân hen suyễn/bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) có thể tăng nguy cơ bị khó thở khi dùng ticagrelor. Phải thận trọng khi dùng ticagrelor cho bệnh nhân có tiền sử bị hen suyễn và/hoặc COPD. Cơ chế chưa được rõ. Nếu bệnh nhân báo cáo bị cơn khó thở mới, kéo dài hoặc nặng lên, phải theo dõi kỹ và nếu không dung nạp được nữa, 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 theo thực hành y khoa thường quy. Ở bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp, nên kiểm tra chức năng thận sau một tháng sau khi khởi đầu điều trị với ticagrelor và sau đó căn cứ vào thực hành y khoa thường quy, lưu ý đặc biệt đến bệnh nhân ≥75 tuổi, bệnh nhân suy thận vừa/nặng và những bệnh nhân đang điều trị đồng thời với một thuốc chẹn thụ thể angiotensin (ARB).
Tăng acid uric: Có thể tăng acid uric huyết trong quá trình điều trị với ticagrelor. Nên thận trọng khi dùng ticagrelor cho bệnh nhân có tiền sử tăng acid uric máu hoặc bệnh gout. Để đề phòng, không nên sử dụng ticagrelor cho bệnh nhân bị bệnh thận do acid uric.
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 với liều duy trì cao ASA (> 300mg).
Ngừng sử dụng thuốc: Việc đột ngột ngưng bất kỳ liệu pháp kháng tiểu cầu, bao gồm cả BV-TICALOR, có thể dẫn đến tăng nguy cơ tim mạch (CV), tử vong hoặc nhồi máu cơ tim do các bệnh lý sẵn có của bệnh nhân. Do đó, tránh đột ngột ngừng điều trị.

TRƯỜNG HỢP CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:
Phụ nữ có thai
Phụ nữ có thể có thai: Phụ nữ có thể có thai nên dùng các biện pháp tránh thai thích hợp suốt thời gian dùng BV-TICALOR.
Phụ nữ có thai: Chưa có hoặc còn giới hạn dữ liệu về việc dùng ticagrelor cho phụ nữ có thai. Những nghiên cứu trên súc vật đã chứng tỏ thuốc có độc tính trên hệ sinh sản. Khuyến cáo không dùng BV-TICALOR khi đang mang thai.
Khả năng sinh sản: Ticagrelor không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản ở giống đực hoặc giống cái trên súc vật.
Phụ nữ cho con bú
Các dữ liệu về độc tính/dược lực học trên súc 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 BV-TICALOR khi cân nhắc kỹ giữa lợi ích cho con bú và lợi ích khi điều trị cho bà mẹ.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC:
Ticagrelor không có ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy. Đã có báo cáo chóng mặt và nhầm lẫn trong quá trình điều trị với ticagrelor. Vì thế, bệnh nhân đã từng bị chóng mặt và nhầm lẫn nên cẩn thận khi lái xe hay vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC:
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 gây tăng nồng độ và thời gian tiếp xúc các cơ chất P-gp.
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 các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 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 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 BV-TICALOR.
- Các chất cảm ứng CYP3A4
+ Dùng đồng thời rifampicin với ticagrelor làm 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 CYP3A4 khác (ví dụ, dexamethason, phenytoin, carbamazepin và phenobarbital) cũng làm giảm nồng độ và thời gian tiếp xúc với ticagrelor. Dùng đồng thời ticagrelor với chất cảm ứng CYP3A4 mạnh có thể làm giảm mức tiếp xúc và hiệu quả của ticagrelor vì vậy không khuyến khích dùng đồng thời các thuốc này với ticagrelor.
Cyclosporin (chất ức chế P-gp và CYP3A4
- Dùng đồng thời cyclosporin (600mg) với ticagrelor làm tăng nồng độ tối đa của ticagrelor (Cmax) 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 hoạt chất 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 và thời gian tiếp xúc 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 các thuốc làm biến đổi quá trình đông máu 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 (3x200mL). 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.

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 ngoại ý 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% Cmax và 36% AUC của acid atorvastatin. Các mức tăng AUC và Cmax 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 BV-TICALOR 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 và các cơ chất CYP3A4 có chỉ số trị liệu hẹp (như là cisaprid và các alkaloid cựa lúa mạch) vì ticagrelor có thể gây tăng mức tiếp xúc với 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 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 hai 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 viên uống ngừa thai: Dùng đồng thời ticagrelor và levonorgrestrel và ethinyl estradiol làm tăng khoảng 20% mức tiếp xúc của ethinyl estradiol nhưng không làm thay đổi dược động học của levonorgrestrel. Trên lâm sàng, không ảnh hưởng hiệu quả của thuốc viên uống ngừa thai khi dùng đồng thời levonorgrestrel và ethinyl estradiol với ticagrelor.
Các thuốc gây nhịp tim chậm: Do có ghi nhận hầu hết các trường hợp ngưng thất và rối loạn nhịp chậm đều không có triệu chứng, nên thận trọng khi dùng đồng thời ticagrelor với thuốc gây nhịp tim chậm. Tuy nhiên không có bằng chứng về các phản ứng ngoại ý đáng kể trên lâm sàng được ghi nhận trong nghiên cứu PLATO sau khi dùng đồng thời với một hoặc nhiều thuốc gây nhịp tim chậm (ví dụ, 96% ca dùng chẹn beta, 33% ca dùng chẹn kênh calci diltiazem và verapamil và 4% ca dùng digoxin).
Các liệu pháp phối hợp thuốc khác.
- Trong các nghiên cứu lâm sàng, ticagrelor thường được phối hợp với ASA, thuốc ức chế bơm proton, statin, chẹn bêta, thuốc ức chế men chuyển angiotensin và thuốc ức chế thụ thể angiotensin khi cần dùng chung dài hạn và cũng được phối hợp với heparin, heparin trọng lượng phân tử thấp và chất ức chế GpIIb/IIIa tiêm tĩnh mạch dùng ngắn hạn (xem phần Đặc tính Dược lực học). Không quan sát thấy bằng chứng về các tương tác bất lợi đáng kể trên lâm sàng với những thuốc này.

Dùng đồng thời ticagrelor với heparin, enoxaparin hoặc desmopressin không ảnh hưởng đến thời gian kích hoạt thromboplastin bán phần (activated partial thromboplastin time - aPTT), thời gian kích hoạt đông máu (activated coagulation time - ACT) hoặc phép phân tích yếu tố Xa. Tuy nhiên, do các tương tác dược lực có thể xảy ra, nên thận trọng khi kết hợp ticagrelor với các thuốc biến đổi sự đông máu.
- 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:
Các phản ứng ngoại ý sau đây được ghi nhận trong các nghiên cứu hoặc được báo cáo trong quá trình lưu hành thuốc ticagrelor.
Các nhóm phân loại tần suất được quy ước như sau: rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10000 ≤ ADR < 1/10000) và rất hiếm gặp (ADR < 1/10000).

Hệ cơ quan	*Rất thường gặp*	*Thường gặp*	*Ít gặp*
U lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả các nang và polyp).			Chảy máu tại khối u[a]
Rối loạn hệ máu và bạch huyết.	Rối loạn xuất huyết [b]		
Rối loạn hệ miễn dịch.			Quá mẫn cảm bao gồm phù mạch[c]
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng.	Tăng acid uric huyết [d]	Gout/Gouty arthritis	
Rối loạn tâm thần.			Lú lẫn.
Rối loạn hệ thần kinh.		Chóng mặt, ngất, đau đầu.	Chảy máu trong sọ.
Rối loạn mắt.			Xuất huyết mắt[e].
Rối loạn tai và tiền đình, ốc tai.		Chóng mặt.	Xuất huyết tai.
Rối loạn vận mạch.		Hạ huyết áp.	
Rối loạn hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất.	Khó thở.	Xuất huyết hệ hô hấp[f]	
Rối loạn hệ tiêu hóa.		Xuất huyết hệ tiêu hóa[g], tiêu chảy, nôn, khó tiêu, táo bón.	Xuất huyết sau phúc mạc.
Rối loạn da và mô dưới da.		Xuất huyết dưới da hoặc trong da[h], ngứa, ban.	
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết.			Xuất huyết tại cơ[i].
Rối loạn thận và đường niệu.		Xuất huyết đường niệu[j].	
Rối loạn hệ sinh sản và vú.			Xuất huyết hệ sinh sản[k].
Thông số xét nghiệm cận lâm sàng.		Tăng creatinin máu[d].	
Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng sau khi làm thủ thuật.		Xuất huyết sau thủ thuật, chảy máu vùng chấn thương[l].	

a: như xuất huyết do ung thư bàng quang, ung thư dạ dày, ung thư ruột kết.
b như tăng nguy cơ bị bầm tím, tụ máu tự phát, thể trạng xuất huyết.
c xác định trong quá trình lưu hành thuốc.
d tần số từ các quan sát trong phòng thí nghiệm (tăng acid uric > giới hạn trên của mức bình thường từ mức chuẩn bên dưới hoặc trong phạm vi tham chiếu. Tăng creatinin > 50% so với mức chuẩn và không phải từ các dữ liệu thô của các báo cáo phản ứng ngoại ý.
e như xuất huyết kết mạc, võng mạc, nội nhãn.
f như chảy máu cam, ra máu.
g như chảy máu nướu răng, chảy máu trực tràng, xuất huyết do loét dạ dày.
h như bầm máu, xuất huyết ở da, đốm xuất huyết.
i như tụ máu ở khớp, xuất huyết tại cơ.
j như tiểu ra máu, xuất huyết do viêm bàng quang.
k như xuất huyết âm đạo, xuất tinh ra máu, chảy máu sau mãn kinh.
l dập, chấn thương tụ máu, xuất huyết do chấn thương.

THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SĨ HOẶC DƯỢC SĨ NHỮNG PHẢN ỨNG CÓ HẠI GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:
Triệu chứng: 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.
Cách xử trí:
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.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:
Nhóm dược lý: Ức chế kết tập tiểu cầu không gồm heparin.
Mã ATC: B01AC24
Cơ chế tác động
BV-TICALOR 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 cản 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 khỏi quan sát trong phòng thí nghiệm) và khó thở. Tuy nhiên, mối liên hệ giữa các ca ghi nhận tăng adenosin và kết quả lâm sàng (ví dụ: tỷ lệ mắc bệnh - tử vong) chưa được làm sáng tỏ rõ ràng.
Tác động dược lực học
Khởi phát tác động: Trên những bệnh nhân bị bệnh động mạch vành ổn định sử dụng ASA, ticagrelor cho thấy khởi phát nhanh tác động dược lý với khả năng ức chế kết tập tiểu cầu (IPA) trung bình ở nhóm dùng ticagrelor sau 0,5 giờ sử dụng liều nạp 180 mg vào khoảng 41%, hiệu quả ức chế kết tập tiểu cầu (IPA) tối đa là 89% sau khi dùng thuốc 2-4 giờ và duy trì tiếp 2-8 giờ. 90% bệnh nhân có mức độ ức chế kết tập tiểu cầu (IPA) cuối cùng là > 70% sau hai giờ dùng thuốc.
Tác động tồn dư: Nếu có kế hoạch phẫu thuật bắc cầu mạch vành, có tăng nguy cơ xuất huyết so với clopidogrel nếu ngưng dùng ticagrelor chưa đủ 96 giờ trước khi tiến hành phẫu thuật.
Dữ liệu về chuyển đổi thuốc: Việc chuyển từ clopidogrel sang dùng ticagrelor làm tăng 26,4% sự ức chế kết tập tiểu cầu (IPA) và chuyển từ ticagrelor sang dùng clopidogrel làm giảm 24,5% sự ức chế kết tập tiểu cầu (IPA). Bệnh nhân có thể chuyển từ clopidogrel sang dùng ticagrelor mà không bị gián đoạn hiệu quả kháng tiểu cầu.
Hiệu quả và an toàn trên lâm sàng
Nghiên cứu PLATO được thực hiện trên 18.624 bệnh nhân có triệu chứng của đau thắt ngực không ổn định (UA) trong vòng 24 giờ, nhồi máu cơ tim không có ST chênh lên (NSTEMI) hoặc nhồi máu cơ tim có ST chênh lên (STEMI) và đã bắt đầu điều trị nội khoa, hoặc có can thiệp mạch vành qua da (PCI), hoặc phẫu thuật bắc cầu mạch vành (CABG).
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 quỵ, với sự khác biệt rõ rệt về tiêu chí tử vong tim mạch và nhồi máu cơ tim. Bệnh nhân sử dụng liều nạp 300 mg clopidogrel (có thể lên đến 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 quỵ không xuất huyết, hoặc tái thông mạch máu; các trị liệu phối hợp thuốc với heparin, chất ức chế GpIIb/IIIa và ức chế bơm proton, 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 BV-TICALOR.
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).
*Phân nhóm có theo dõi điện tâm đồ