

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

TGSON-60



Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần dược chất: Ticagrelor 60 mg.

Thành phần tá dược: Mannitol (Pearlitol 160C), calcium hydrogen phosphate dihydrate, hydroxy propyl cellulose, croscarmellose sodium, magnesium stearate, Opadry Pink (03B540257) (gồm có hypromellose, titanium dioxide, macrogol, iron oxide red, iron oxide black).

2. DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén bao phim.

Mô tả dạng bào chế: Viên nén bao phim hình tròn, 2 mặt lõm, có màu hồng nhạt đến hồng, một mặt trơn, một mặt khắc chữ "C12".

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 người lớn bị:

- Hội chứng mạch vành cấp (ACS), hoặc
- Tiền sử nhồi máu cơ tim (MI) và có nguy cơ cao tiến triển biến cố huyết khối do xơ vữa (xem phần *Liều dùng, cách dùng và Đặc tính dược lực học*).

Bệnh động mạch vành, bệnh đái tháo đường type 2 và tiền sử can thiệp mạch vành qua da

Ticagrelor dùng đồng thời với acid acetylsalicylic liều thấp (ASA: 75-150 mg), được chỉ định để giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ lần đầu ở bệnh nhân từ 50 tuổi trở lên bị bệnh động mạch vành (CAD), đái tháo đường type 2 (DM), và tiền sử can thiệp mạch vành qua da (PCI), những bệnh nhân này cũng có nguy cơ cao tiến triển biến cố huyết khối (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Liều dùng, cách dùng và Đặc tính dược lực học*).

4. LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Bệnh nhân dùng ticagrelor cũng nên uống liều thấp duy trì 75-100 mg ASA hằng ngày, trừ khi có chống chỉ định cụ thể.

Hội chứng mạch vành cấp

Nên khởi đầu điều trị với chỉ một liều nạp 180 mg ticagrelor (hai viên 90 mg) và sau đó duy trì với liều 90 mg ticagrelor (một viên 90 mg) x 2 lần/ngày.

Điều trị với ticagrelor 90 mg (một viên 90 mg) x 2 lần/ngày được khuyến cáo điều trị trong 12 tháng ở bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp trừ khi có chỉ định ngừng thuốc trên lâm sàng (xem phần *Đặc tính dược lực học*).

Việc ngừng ASA có thể được xem xét sau 3 tháng ở những bệnh nhân mắc ACS đã trải qua thủ thuật can thiệp mạch vành qua da (PCI) và có nguy cơ chảy máu cao hơn. Trong trường hợp đó, nên tiếp tục dùng ticagrelor dưới dạng đơn liều kháng tiểu cầu trong 9 tháng (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Tiền sử nhồi máu cơ tim

Ticagrelor 60 mg (một viên 60 mg) x 2 lần/ngày là liều khuyến cáo khi cần điều trị kéo dài cho bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim ít nhất trong vòng một năm và có nguy cơ cao biến cố huyết khối do xơ vữa động mạch (xem phần *Đặc tính dược lực học*). Điều trị có thể được bắt đầu mà không gián đoạn như là điều trị tiếp nối sau một năm điều trị khởi đầu với ticagrelor 90 mg hoặc các thuốc ức chế thụ thể adenosin diphosphat khác (ADP) ở bệnh nhân ACS có nguy cơ cao biến cố huyết khối do xơ vữa động mạch. Việc điều trị cũng có thể được điều chỉnh lên đến 2 năm kể từ khi bị nhồi máu cơ tim, hoặc trong vòng một năm sau khi ngừng điều trị bằng thuốc ức chế thụ thể ADP trước đó. Dữ liệu về hiệu quả và tính an toàn khi dùng ticagrelor kéo dài hơn 3 năm còn hạn chế.

Khi cần chuyển đổi thuốc, nên dùng liều đầu tiên ticagrelor sau 24 giờ kể từ khi dùng liều cuối cùng của thuốc kháng tiểu cầu khác.

Bệnh nhân bị bệnh động mạch vành (CAD) và bệnh đái tháo đường type 2 (DM) có tiền sử can thiệp mạch vành qua da (PCI)

Ticagrelor 60 mg (một viên 60 mg) x 2 lần/ngày là liều khuyến cáo cho bệnh nhân CAD và DM type 2 có tiền sử PCI không có nhồi máu cơ tim (NMCT) trước đó. Không cần liều nạp ticagrelor.

Bệnh nhân có thể bắt đầu điều trị với ticagrelor 60 mg hai lần mỗi ngày, bất kể phác đồ dùng thuốc kháng tiểu cầu trước đó của bệnh nhân thế nào.

Nên tiếp tục điều trị bằng ticagrelor ở bệnh nhân CAD và DM type 2 trong thời gian lên đến ba năm miễn là bệnh nhân vẫn có nguy cơ cao bị biến cố huyết khối và nguy cơ thấp bị chảy máu. Chưa đủ dữ liệu về hiệu quả và an toàn để xác định liệu lợi ích của ticagrelor có còn lớn hơn rủi ro sau ba năm điều trị hay không (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và *Đặc tính dược lực học*).

Chuyển từ một thuốc đối kháng thụ thể P2Y₁₂ khác sang ticagrelor 60 mg ở bệnh nhân CAD và DM type 2 và tiền sử PCI

Khi muốn chuyển sang dùng ticagrelor cho bệnh nhân CAD và DM type 2 và có tiền sử PCI nên dùng liều ticagrelor đầu tiên trong 24 giờ sau liều cuối cùng của thuốc đối kháng thụ thể P2Y₁₂ khác.

Trường hợp quên uống thuốc

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

Các nhóm dân số đặc biệt

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi (xem phần *Đặc tính dược động học*).

Bệnh nhân suy thận: Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận (xem phần *Đặc tính dược động học*).

Bệnh nhân suy gan: Ticagrelor chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan nặng, vì vậy, chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan nặng (xem phần *Chống chỉ định*). Dữ liệu nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan trung bình còn hạn chế. Không khuyến khích điều chỉnh liều nhưng cần thận trọng khi sử dụng ticagrelor ở bệnh nhân suy gan trung bình (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và *Đặc tính dược động học*). Không cần điều chỉnh liều trên bệnh nhân suy gan nhẹ (xem phần *Đặc tính dược động học*).

Trẻ em: Chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả của ticagrelor ở trẻ em dưới 18 tuổi. Không sử dụng ticagrelor ở trẻ em bị bệnh hồng cầu hình liềm (xem phần *Đặc tính dược lực học* và *Đặc tính dược động học*).

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 thuốc 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.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào được liệt kê ở mục thành phần tá dược (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).
- Đang bị chảy máu do bệnh lý.
- Tiền sử bị xuất huyết nội sọ (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).
- Suy gan nặng (xem phần *Liều dùng, cách dùng, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và *Đặc tính dược động học*).
- 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 (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Tổng quát

Lợi ích-nguy cơ ở bệnh nhân bị bệnh động mạch vành (CAD) và đái tháo đường type 2 (DM)

Trong nghiên cứu THEMIS, tổng quan lợi ích-nguy cơ tích cực đã được ghi nhận ở phân nhóm bệnh nhân được định trước có tiền sử can thiệp mạch vành qua da (PCI), chiếm 58% tổng số người tham gia

nghiên cứu THEMIS. Trong toàn bộ dân số THEMIS, hồ sơ lợi ích-nguy cơ không được xem là có lợi để hỗ trợ việc sử dụng ticagrelor. Trước khi bắt đầu điều trị, bệnh nhân bị bệnh động mạch vành, đái tháo đường týp 2 và có tiền sử PCI cần được xác nhận có nguy cơ cao bị các biến cố huyết khối do xơ vữa và nguy cơ thấp bị chảy máu (xem phần *Chỉ định, Tác dụng không mong muốn của thuốc và Đặc tính dược lực học*).

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 (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc và Đặc tính dược lực học*). Bác sĩ nên thường xuyên đánh giá lại liệu việc điều trị bằng ticagrelor có còn phù hợp hay không, đặc biệt nếu có thay đổi trong các yếu tố liên quan đến tăng nguy cơ chảy máu.

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) hoặc những bệnh nhân có nguy cơ cao bị chấn thương. Ticagrelor chống chỉ định ở bệnh nhân đang bị chảy máu do bệnh lý, có tiền sử xuất huyết nội sọ, và bệnh nhân suy gan nặng (xem phần *Chống chỉ định*).
- Bệnh nhân có tăng nguy cơ bị chấn thương. Bác sĩ nên thông báo cho bệnh nhân về nguy cơ này và đưa ra các biện pháp phòng ngừa chấn thương (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).
- 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.

Truyền tiểu cầu không phục hồi tác động kháng tiểu cầu của ticagrelor ở người tình nguyện khỏe mạnh và không có khả năng có lợi ích trên lâm sàng cho bệnh nhân bị chảy máu. 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 (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

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 khuyên 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 động 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 2 ngày trở lên trước khi phẫu thuật (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). 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 ticagrelor 5 ngày trước khi phẫu thuật (xem phần *Đặc tính dược lực học*).

Bệnh nhân có tiền sử 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 ticagrelor cho đến 12 tháng (trong nghiên cứu PLATO).

Nghiên cứu PEGASUS (tiền sử NMCT $\geq$ một năm) và nghiên cứu THEMIS (bệnh động mạch vành và đái tháo đường týp 2), không bao gồm bệnh nhân có tiền sử bị đột quỵ do thiếu máu cục bộ vì các nghiên cứu trước đây đã chỉ ra rằng việc sử dụng kết hợp các thuốc chống kết tập tiểu cầu (không phải ticagrelor) có liên quan đến việc tăng nguy cơ bị xuất huyết nội sọ. Do chưa có dữ liệu, không khuyến cáo điều trị ticagrelor hơn 1 năm ở bệnh nhân ACS bị đột quỵ do thiếu máu cục bộ trước đó. Điều trị bằng ticagrelor trên bệnh nhân bị bệnh động mạch vành, đái tháo đường týp 2 và tiền sử đột quỵ do thiếu máu cục bộ cũng không được khuyến cáo.

Suy gan

Chống chỉ định dùng ticagrelor ở bệnh nhân suy gan nặng (xem phần *Liều dùng, cách dùng và Chống chỉ định*). 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 (xem phần *Liều dùng, cách dùng và Đặc tính dược động học*).

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

Theo dõi điện tâm đồ Holter cho thấy có tăng tần suất ở hầu hết các trường hợp ngưng thất không triệu chứng trong thời gian điều trị ticagrelor so với clopidogrel. Bệnh nhân tăng nguy cơ bị hội chứng nút

xoang, block nhĩ thất (AV) độ 2 hoặc độ 3 hoặc bị ngắt liên quan đến nhịp tim chậm và không được đặt máy tạo nhịp được loại trừ khỏi nghiên cứu vì những bệnh nhân này có thể tăng nguy cơ tiến triển chứng loạn nhịp tim chậm với ticagrelor. Tỷ lệ các biến cố loạn nhịp tim trong các nghiên cứu này đã được báo cáo với tần suất tương tự giữa ticagrelor và các thuốc so sánh (chỉ dùng clopidogrel hoặc giả được aspirin). Tuy nhiên, các biến cố loạn nhịp tim, bao gồm cả block AV độ hai và độ ba đã ghi nhận trong quá trình lưu hành thuốc ở những bệnh nhân có hoặc không có tiền sử loạn nhịp tim chậm ngay sau khi bắt đầu điều trị bằng ticagrelor trong hầu hết các trường hợp. Do đó, ticagrelor nên được sử dụng thận trọng cho những bệnh nhân có nguy cơ loạn nhịp tim chậm và những bệnh nhân này cần được theo dõi chặt chẽ trong vài tuần đầu điều trị (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc và Đặc tính dược lực học*).

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 và PEGASUS trong khi dùng chung với một hoặc nhiều thuốc làm chậm nhịp tim (ví dụ, 96% ca dùng chẹn beta, 33% ca dùng thuốc chẹn kênh calci diltiazem và verapamil, và 4% ca dùng digoxin) (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*). Trong nghiên cứu THEMIS, có 73,8% bệnh nhân dùng chẹn beta khi tham gia nghiên cứu.

Suốt quá trình nghiên cứu trên phân nhóm bệnh nhân chạy Holter trong thử nghiệm PLATO, có nhiều bệnh nhân ngưng thất ≥ 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 ngắt hoặc đặt máy tạo nhịp) trong dân số bệnh nhân này (xem phần *Đặc tính dược lực học*).

Biến cố loạn nhịp tim chậm và block nhĩ thất đã được ghi nhận trong quá trình lưu hành thuốc ở bệnh nhân dùng ticagrelor (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*), chủ yếu ở bệnh nhân ACS, 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.

Nên đánh giá nguyên nhân tiềm tàng trước khi hiệu chỉnh điều trị như tình trạng lâm sàng của bệnh nhân và các thuốc sử dụng đồng thời.

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 phế quản/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 phế quản 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. Xem thêm thông tin chi tiết ở phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*.

Ngưng thở khi ngủ do thần kinh trung ương

Chứng ngưng thở khi ngủ do thần kinh trung ương bao gồm kiểu thở Cheyne-Stokes đã được ghi nhận ở bệnh nhân dùng ticagrelor trong quá trình lưu hành thuốc. Nếu nghi ngờ gặp ngưng thở khi ngủ do thần kinh trung ương, cần xem xét đánh giá thêm về mặt lâm sàng.

Tăng creatinin

Nồng độ creatinin có thể tăng khi điều trị với ticagrelor. Cơ chế 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 máu trong quá trình điều trị với ticagrelor (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Trong nghiên cứu THEMIS, bệnh nhân dùng ticagrelor có tỷ lệ tăng acid uric máu cao hơn so với những bệnh nhân dùng aspirin đơn trị, nhưng tỷ lệ mắc bệnh gút là tương tự nhau. Nên 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.

Huyết học

Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP)

Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP) là một hội chứng rất hiếm gặp khi dùng ticagrelor. TTP là một tình trạng nghiêm trọng, có khả năng gây tử vong và cần được điều trị kịp thời, nên cần nhắc lọc huyết tương. Triệu chứng đặc trưng là giảm tiểu cầu, thiếu máu tán huyết vi mạch (nhìn thấy mảnh vỡ hồng cầu trên tiêu bản máu ngoại vi), bất thường về hệ thần kinh, rối loạn chức năng thận hoặc sốt.

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

Trong xét nghiệm kích hoạt tiểu cầu do heparin gây ra (HIPA) được sử dụng để chẩn đoán HIT, yếu tố chống kết tập tiểu cầu 4/các kháng thể heparin trong huyết thanh bệnh nhân kích hoạt tiểu cầu của người hiến tặng khỏe mạnh khi có sự hiện diện của heparin.

Kết quả âm tính giả trong xét nghiệm chức năng tiểu cầu (bao gồm, nhưng có thể không giới hạn ở xét nghiệm HIPA) đối với HIT đã ghi nhận ở những bệnh nhân 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 bởi ticagrelor trong huyết thanh/huyết tương của bệnh nhân. Cần thông báo về việc đang điều trị đồng thời với ticagrelor để giải thích về các xét nghiệm chức năng tiểu cầu HIT.

Ở những bệnh nhân đã phát triển HIT, nên đánh giá lợi ích-nguy cơ của việc tiếp tục điều trị bằng ticagrelor, cân nhắc cả tình trạng huyết khối của HIT và tăng nguy cơ xuất huyết khi điều trị đồng thời với thuốc chống đông máu và 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 với liều duy trì cao ASA (> 300 mg) (xem phần *Độc tính được lực học*).

Ngừng sử dụng thuốc

Việc đột ngột ngưng bất kỳ liệu pháp kháng tiểu cầu, bao gồm cả ticagrelor, có thể dẫn đến tăng nguy cơ tử vong tim mạch (CV), nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ do các bệnh lý sẵn có của bệnh nhân. Do đó, tránh đột ngột ngừng điều trị.

Tá dược

Sản phẩm thuốc có chứa ít hơn 1 mmol natri (sodium) (23 mg) mỗi liều, nghĩa là về cơ bản là “không có natri”.

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

Phụ nữ có thể có thai

Phụ nữ có thể có thai nên dùng các biện pháp tránh thai thích hợp trong suốt thời gian dùng ticagrelor.

Phụ nữ có thai

Chưa có hoặc còn giới hạn dữ liệu về việc dùng ticagrelor cho phụ nữ có thai. Những nghiên cứu trên động vật đã chứng tỏ thuốc có độc tính trên hệ sinh sản. Khuyến cáo không dùng ticagrelor khi đang mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Các dữ liệu về độc tính/được 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 bà mẹ.

Khả năng sinh sản

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

8. 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 hoa mắt, nhảm lẫn, chóng mặt, ngất trong quá trình điều trị với ticagrelor. Vì thế, bệnh nhân đã từng bị các triệu chứng này nên cẩn thận khi lái xe hay vận hành máy móc.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

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. Ticagrelor là chất ức chế protein kháng ung thư vú (breast cancer resistance protein - BCRP).

Ảnh hưởng của các thuốc và các chất 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 do đó chống chỉ định dùng đồng thời các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 với ticagrelor (xem phần **Chống chỉ định**).
- Các chất ức chế trung bình 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 huyết tương. Các chất ức chế trung bình CYP3A4 khác (ví dụ, amprenavir, aprepitant, erythromycin và fluconazol) cũng dự kiến có tác động tương tự và được dùng đồng thời với ticagrelor.
- Đã ghi nhận nồng độ ticagrelor tăng gấp 2 lần sau khi tiêu thụ một lượng lớn nước ép bưởi chùm 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. Không đổi C_{max} và giảm 46% AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính. Các chất cảm ứng CYP3A khác (ví dụ như phenytoin, carbamazepin và phenobarbital) cũng làm giảm nồng độ và thời gian tiếp xúc với ticagrelor. Dùng đồng thời ticagrelor với chất cảm ứng CYP3A mạnh có thể làm giảm mức độ 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 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 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 được 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.

Đối với những bệnh nhân bị ACS đang được điều trị với morphin có thể làm giảm và trì hoãn nồng độ tiếp xúc với các chất ức chế P2Y₁₂ dạng uống bao gồm ticagrelor và chất chuyển hóa có hoạt tính (giảm 35% nồng độ tiếp xúc với ticagrelor). Tương tác này có thể liên quan đến giảm nhu động đường tiêu hóa và xảy ra với các thuốc nhóm opioid khác. Chưa biết mối liên quan về mặt lâm sàng, nhưng dữ liệu cho thấy khả năng làm giảm hiệu quả ticagrelor ở bệnh nhân dùng đồng thời ticagrelor và morphin. Ở những bệnh nhân bị ACS không thể ngưng điều trị với morphin và cần phải sử dụng thuốc ức chế P2Y₁₂ nhanh, có thể cân nhắc sử dụng thuốc ức chế P2Y₁₂ dạng tiêm tĩnh mạch.

Ảnh hưởng của ticagrelor đến các thuốc khác

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% 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 đến những statin khác cùng chuyển hóa qua enzym CYP3A4. Bệnh nhân trong nghiên cứu PLATO điều trị bằng ticagrelor dùng nhiều loại statin khác nhau, nhưng không có quan ngại về tính an toàn của statin trên 93% cả thể nghiên cứu PLATO 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 chẹn kênh calci) vì ticagrelor có thể gây tăng mức tiếp xúc với những thuốc này.

Các cơ chất 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 đến nồng độ cyclosporin trong máu. Tác động của ticagrelor trên các cơ chất của P-gp khác 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.

Rosuvastatin (cơ chất BCRP)

Ticagrelor đã được chứng minh là làm tăng nồng độ rosuvastatin, điều này có thể dẫn đến tăng nguy cơ mắc bệnh cơ, bao gồm tiêu cơ vân. Nên xem xét đến lợi ích của việc dự phòng các biến cố tim mạch nghiêm trọng bằng rosuvastatin so với những nguy cơ khi nồng độ rosuvastatin trong huyết tương tăng lên.

Thuốc viên uống ngừa thai

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 thuốc gây nhịp tim chậm

Do có ghi nhận hầu hết các trường hợp ngưng thất và rối loạn nhịp tim chậm đều không có triệu chứng, nên thận trọng khi dùng đồng thời ticagrelor với thuốc gây nhịp tim chậm (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). 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 liều phối hợp thuốc khác

Trong các nghiên cứu lâm sàng, ticagrelor thường được phối hợp với ASA, thuốc ức chế bơm proton, statin, chẹn beta, thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin và thuốc chẹn 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 tiềm 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 (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

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.

Tương kỵ của thuốc: 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 CỦA THUỐC

Tóm tắt sơ lược độ an toàn

Độ an toàn của ticagrelor đã được đánh giá trên kết quả của 3 thử nghiệm pha 3 lớn có phân ngẫu nhiên (PLATO, PEGASUS và THEMIS) gồm hơn 58.000 bệnh nhân tham gia nghiên cứu trong đó hơn 32.000 bệnh nhân đã có tiếp xúc với ticagrelor (xem phần *Đặc tính dược lực học*).

Bệnh động mạch vành (CAD) và bệnh đái tháo đường type 2 (DM) có tiền sử can thiệp mạch vành qua da (PCI)

Độ an toàn của ticagrelor ở bệnh nhân CAD và bệnh đái tháo đường type 2 có nguy cơ cao bị huyết khối do xơ vữa động mạch đã được đánh giá trong nghiên cứu THEMIS, nghiên cứu này so sánh bệnh nhân được điều trị bằng ticagrelor (9.562 bệnh nhân) hoặc giả được (9.531 bệnh nhân) hai lần mỗi ngày trên nền ASA liều thấp (75-150 mg). Trong phân nhóm bệnh nhân có tiền sử PCI, có 5.536 bệnh nhân dùng ticagrelor và 5.564 bệnh nhân dùng giả được. Ticagrelor 60 mg là liều khuyến cáo cho chỉ định này. Thời gian điều trị trung vị đối với ticagrelor trong thử nghiệm THEMIS là 33,2 tháng (xem phần *Đặc tính dược lực học*).

Độ an toàn trong nghiên cứu THEMIS được đánh giá dựa trên các biến cố ngoại ý nghiêm trọng, biến cố chảy máu, biến cố ngoại ý quan trọng (ví dụ loạn nhịp tim chậm, khó thở, bệnh gút, viêm phổi và suy thận) và ngừng nghiên cứu do biến cố ngoại ý.

Tỷ lệ bệnh nhân gặp biến cố ngoại ý nghiêm trọng trong phân nhóm bệnh nhân có tiền sử PCI của nghiên cứu THEMIS là tương tự giữa các nhóm điều trị (32,2% đối với nhóm ticagrelor kết hợp với ASA so với 35,7% đối với nhóm dùng ASA đơn trị liệu). Các biến cố ngoại ý nghiêm trọng thường gặp nhất đã ghi nhận với tỷ lệ tương đương hoặc cao hơn ở nhóm ticagrelor so với nhóm ASA đơn trị gồm tổn thương thận cấp tính (0,5% so với 0,4%), cơn thiếu máu não thoáng qua (0,5% so với 0,4%), xuất huyết tiêu hóa (0,5% so với 0,2%) và tiểu ra máu (0,4% so với 0,1%).

Trong phân nhóm bệnh nhân có tiền sử PCI của nghiên cứu THEMIS, biến cố ngoại ý quan trọng có tỷ lệ tương đương ở cả hai nhóm điều trị ngoại trừ khó thở. Đã ghi nhận khó thở ở 22,0% bệnh nhân dùng ticagrelor kết hợp với ASA và 7,5% bệnh nhân dùng ASA đơn trị.

Trong phân nhóm bệnh nhân có tiền sử PCI của nghiên cứu THEMIS, tỷ lệ ngừng thuốc nghiên cứu do biến cố ngoại ý cao hơn ở nhóm ticagrelor kết hợp với ASA (21,3%) so với ASA đơn trị (13,0%). Các biến cố ngoại ý dẫn đến việc ngừng thuốc nghiên cứu cao hơn nhóm ticagrelor so với nhóm ASA đơn trị, thường gặp nhất là khó thở, tăng xu hướng bầm tím, chảy máu cam và vết bầm máu.

Trong nghiên cứu PLATO, bệnh nhân nhóm ticagrelor có tỷ lệ ngưng thuốc do biến cố ngoại ý cao hơn so với nhóm clopidogrel (7,4% so với 5,4%). Trong nghiên cứu PEGASUS, bệnh nhân nhóm ticagrelor có tỷ lệ ngưng thuốc do biến cố ngoại ý cao hơn so với liệu pháp điều trị dùng ASA đơn trị (16,1% trong nhóm dùng ticagrelor 60 mg kết hợp ASA, so với 8,5% ở nhóm chỉ dùng ASA đơn trị). Báo cáo phản ứng ngoại ý thường gặp nhất ở bệnh nhân điều trị bằng ticagrelor là chảy máu và khó thở (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Bảng tóm tắt các phản ứng ngoại ý

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 (Bảng 1).

Các phản ứng ngoại ý được phân loại theo tần suất và hệ cơ quan theo MedDRA (SOC). Với mỗi SOC, phản ứng ngoại ý được phân loại theo tần suất. Các loại tần suất được xác định theo quy ước như 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 tần suất (chưa xác định được từ những dữ liệu hiện có).

Bảng 1 - Phản ứng ngoại ý theo tần suất và hệ cơ quan (SOC)

Hệ cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Chưa rõ tần suất
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			Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối ^c

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	Bệnh gút/Viêm khớp do gút		
Rối loạn tâm thần			Lú lẫn	
Rối loạn hệ thần kinh		Chóng mặt, ngất, đau đầu	Xuất huyết nội sọ ^m	
Rối loạn mắt			Xuất huyết mắt ^c	
Rối loạn tai và tiền đình, ốc tai		Chóng mặt	Xuất huyết tai	
Rối loạn tim				Nhịp tim chậm, block nhĩ thất ^c
Rối loạn mạch máu		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, phát 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 ví dụ như xuất huyết do ung thư bàng quang, ung thư dạ dày, ung thư ruột kết.

^b ví dụ 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 suất 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 ví dụ như xuất huyết kết mạc, võng mạc, nội nhãn.

^f ví dụ như chảy máu cam, ra máu.

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

^h ví dụ bầm máu, xuất huyết ở da, đốm xuất huyết.

ⁱ ví dụ tụ máu ở khớp, xuất huyết tại cơ.

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

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

^l ví dụ giập, chấn thương tụ máu, xuất huyết do chấn thương.

^m ví dụ xuất huyết nội sọ tự phát, do phẫu thuật hay chấn thương.

Mô tả các phản ứng ngoại ý chọn lọc

Xuất huyết

Các biến cố xuất huyết ghi nhận trong nghiên cứu PLATO

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

Bảng 2 - Phân tích các biến cố xuất huyết tổng thể theo Kaplan-Meier dự kiến ở thời điểm 12 tháng (nghiên cứu PLATO)

	Ticagrelor 90 mg x 2 lần/ngày N = 9235	Clopidogrel N = 9186	Giá trị <i>p</i> *
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 động mạch vành trong nghiên cứu PLATO	4,5	3,8	0,0264
Xuất huyết nặng trên phân nhóm không can thiệp trong nghiên cứu PLATO	3,1	2,3	0,0058
Tổng tỷ lệ xuất huyết nặng và nhẹ trong nghiên cứu PLATO	16,1	14,6	0,0084
Xuất huyết nặng và nhẹ trên phân nhóm không can thiệp trong nghiên cứu PLATO	5,9	4,3	< 0,0001
Xuất huyết nặng theo phân độ TIMI	7,9	7,7	0,5669
Xuất huyết nặng và nhẹ theo phân độ TIMI	11,4	10,9	0,3272

Định nghĩa các loại xuất huyết:

Xuất huyết nặng gây tử vong/đe dọa tính mạng: biểu hiện trên lâm sàng rõ ràng với việc giảm > 50 g/L hemoglobin hoặc ≥ 4 đơn vị hồng cầu được truyền vào máu, hoặc tử vong, hoặc xuất huyết nội sọ, hoặc xuất huyết trong ngoại tâm mạc kèm chèn ép tim cấp; hoặc sốc giảm thể tích hoặc tụt huyết áp cần nâng huyết áp hoặc phẫu thuật.

Xuất huyết nặng khác: biểu hiện trên lâm sàng rõ ràng với việc giảm từ 30 – 50 g/L hemoglobin hoặc 2 - 3 đơn vị hồng cầu được truyền vào máu, hoặc không có khả năng hoạt động.

Xuất huyết nhẹ: cần phải có sự can thiệp y tế để ngừng/điều trị xuất huyết.

Xuất huyết nặng theo phân độ TIMI: biểu hiện trên lâm sàng rõ ràng với việc giảm > 50 g/L hemoglobin hoặc có xuất huyết nội sọ.

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

*** Giá trị *p*:** được tính từ mô hình tỷ lệ nguy cơ Cox với nhóm điều trị là biến số giải thích duy nhất.

Ticagrelor và clopidogrel không khác biệt về tỷ lệ xuất huyết nặng gây tử vong/đe dọa tính mạng theo định nghĩa xuất huyết của PLATO, xuất huyết nặng chung theo PLATO, xuất huyết nặng hoặc xuất huyết nhẹ theo phân độ TIMI (Bảng 2). Tuy nhiên, tỷ lệ kết hợp giữa xuất huyết nặng và nhẹ theo PLATO xảy ra với ticagrelor nhiều hơn so với clopidogrel. Một số ít bệnh nhân trong nghiên cứu PLATO đã tử vong do xuất huyết, là: 20 (0,2%) bệnh nhân dùng ticagrelor so với 23 (0,3%) dùng clopidogrel (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Tuổi, giới tính, cân nặng, chủng tộc, vùng địa lý, tình trạng hiện tại, liệu pháp điều trị kết hợp và tiền sử bệnh, bao gồm cả tiền sử đột quỵ hoặc thiếu máu não thoáng qua, tất cả đều không dự đoán được xuất huyết nặng trên phân nhóm không can thiệp hoặc tổng 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 động mạch vành: Trong nghiên cứu PLATO, 42% trong 1584 bệnh nhân (12% dân số nghiên cứu) phẫu thuật bắc cầu động 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 động mạch vành (CABG) bị tử vong do xuất huyết (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Xuất huyết trên phân nhóm không phẫu thuật bắc cầu động 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 động 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 ngưng điều trị do xuất huyết trên phân nhóm không can thiệp thường gặp ở nhóm dùng ticagrelor (2,9%) hơn clopidogrel (1,2%; $p < 0,001$).

Xuất huyết nội sọ: xuất huyết nội sọ ở phân nhóm không can thiệp khi dùng ticagrelor ($n=27$ ca xuất huyết trên 26 bệnh nhân; 0,3%) cao hơn clopidogrel ($n=14$ ca xuất huyết; 0,2%), trong đó có 11 ca xuất huyết do dùng ticagrelor và 1 ca xuất huyết do dùng clopidogrel bị tử vong. Không có sự khác biệt về xuất huyết dẫn đến tử vong trên tổng dân số nghiên cứu.

Các biến cố xuất huyết ghi nhận trong nghiên cứu PEGASUS

Tổng quan về tỷ lệ biến cố xuất huyết trong nghiên cứu PEGASUS được trình bày trong Bảng 3.

Bảng 3 - Phân tích các biến cố xuất huyết tổng thể, Kaplan-Meier đánh giá ở thời điểm 36 tháng (nghiên cứu PEGASUS).

	Ticagrelor 60 mg x 2 lần/ngày + ASA N = 6958		ASA đơn trị N = 6996	
Tiêu chí chính an toàn	KM%	Tỷ số nguy cơ (Khoảng tin cậy 95%)	KM%	Giá trị p
Phân loại xuất huyết theo định nghĩa TIMI (TIMI: Thrombosis In Myocardial Infarction: huyết khối trong nhồi máu cơ tim)				
Xuất huyết nặng theo TIMI	2,3	2,32 (1,68; 3,21)	1,1	< 0,0001
Tử vong	0,3	1,00 (0,44; 2,27)	0,3	1,0000
Xuất huyết nội sọ (ICH)	0,6	1,33 (0,77; 2,31)	0,5	0,3130
Các biến cố xuất huyết nặng khác theo TIMI	1,6	3,61 (2,31; 5,65)	0,5	< 0,0001
Xuất huyết nặng hoặc nhẹ theo TIMI	3,4	2,54 (1,93; 3,35)	1,4	< 0,0001
Xuất huyết nặng hoặc nhẹ theo TIMI hoặc đòi hỏi can thiệp y khoa (cần theo dõi y tế)	16,6	2,64 (2,35; 2,97)	7,0	< 0,0001
Phân loại xuất huyết theo định nghĩa PLATO				
Xuất huyết nặng theo định nghĩa PLATO	3,5	2,57 (1,95; 3,37)	1,4	< 0,0001
Tử vong/Đe dọa tính mạng	2,4	2,38 (1,73; 3,26)	1,1	< 0,0001
Xuất huyết nặng khác theo định nghĩa PLATO	1,1	3,37 (1,95; 5,83)	0,3	< 0,0001
Xuất huyết nặng hoặc nhẹ theo định nghĩa PLATO	15,2	2,71 (2,40; 3,08)	6,2	< 0,0001

Định nghĩa phân loại xuất huyết:

Xuất huyết nặng theo TIMI: xuất huyết gây tử vong, hoặc bất kỳ xuất huyết nội sọ, hoặc dấu hiệu xuất huyết trên lâm sàng kết hợp với giảm nồng độ hemoglobin (Hgb) ≥ 50 g/L, hoặc khi không có xét nghiệm Hgb thì có sự giảm hematocrit (Hct) khoảng 15%.

Tử vong: biến cố xuất huyết mà trực tiếp dẫn đến tử vong trong vòng 7 ngày.

ICH: Xuất huyết nội sọ.

Các biến cố xuất huyết nặng khác theo TIMI: Xuất huyết nặng theo TIMI mà không có tử vong, không có xuất huyết nội sọ.

Xuất huyết nhẹ theo TIMI: có giảm hemoglobin rõ rệt trên lâm sàng từ 30 – 50 g/L.

Xuất huyết theo TIMI cần theo dõi y tế: yêu cầu can thiệp, hoặc dẫn đến nhập viện, hoặc đánh giá y tế ngay lập tức.

Biến cố xuất huyết nặng gây tử vong/đe dọa tính mạng theo định nghĩa PLATO: xuất huyết gây tử vong, hoặc bất kỳ xuất huyết nội sọ, hoặc trên máu màng ngoài tim có chèn ép tim, hoặc sốc giảm thể tích

hoặc hạ huyết áp nặng cần phải dùng thuốc vận mạch/co bóp tim hoặc phẫu thuật hoặc dấu hiệu lâm sàng rõ rệt với giảm > 50 g/L hemoglobin hoặc truyền ≥ 4 đơn vị hồng cầu.

Biến cố xuất huyết nặng khác theo định nghĩa PLATO: tổn thương đáng kể, hoặc dấu hiệu lâm sàng rõ rệt khi giảm hemoglobin từ 30 – 50 g/L, hoặc truyền 2 - 3 đơn vị hồng cầu.

Biến cố xuất huyết nhẹ theo định nghĩa PLATO: yêu cầu can thiệp y tế để ngưng thuốc hoặc điều trị việc xuất huyết.

Trong nghiên cứu PEGASUS, biến cố xuất huyết nặng theo TIMI khi dùng ticagrelor 60 mg, 2 lần/ngày xảy ra cao hơn so với việc dùng ASA đơn trị. Đã ghi nhận không tăng nguy cơ xuất huyết đối với xuất huyết gây tử vong và ghi nhận chỉ có một trường hợp tăng nhẹ xuất huyết nội sọ khi so sánh với liệu pháp điều trị chỉ dùng ASA đơn trị. Có vài biến cố xuất huyết gây tử vong trong nghiên cứu, 11 trường hợp (0,3%) ở nhóm ticagrelor 60 mg và 12 trường hợp (0,3%) ở nhóm điều trị ASA đơn trị. Đã ghi nhận tăng nguy cơ xảy ra biến cố xuất huyết nặng theo TIMI ở nhóm ticagrelor 60 mg chủ yếu là do tần suất cao biến cố xuất huyết nặng khác theo TIMI (theo biến cố trên hệ tiêu hóa).

Xuất huyết tăng tương tự như xuất huyết nặng theo TIMI đã được ghi nhận đối với xuất huyết nặng hoặc nhẹ theo TIMI và xuất huyết nặng theo PLATO và xuất huyết nặng hoặc nhẹ theo PLATO (xem Bảng 3). Ngưng điều trị do xuất huyết cho thấy phổ biến hơn ở nhóm ticagrelor 60 mg so với nhóm điều trị ASA đơn trị (lần lượt là 6,2% và 1,5%). Phần lớn biến cố xuất huyết là ít nghiêm trọng (được phân loại là xuất huyết theo TIMI yêu cầu theo dõi y tế), ví dụ chảy máu cam, bầm tím và tụ máu.

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

Xuất huyết nội sọ (ICH): biến cố ICH tự phát đã được ghi nhận ở tỷ lệ tương tự đối với nhóm ticagrelor 60 mg và điều trị ASA đơn trị ($n=13$; 0,2% ở cả hai nhóm điều trị). Chấn thương và biến cố ICH cho thấy có một sự gia tăng nhẹ ở nhóm ticagrelor 60 mg, ($n=15$; 0,2%) so với điều trị ASA đơn trị ($n=10$; 0,1%). Có 6 biến cố tử vong do ICH ở nhóm ticagrelor 60 mg và 5 biến cố tử vong do ICH ở nhóm ASA đơn trị. Tỷ lệ xuất huyết nội sọ là thấp ở cả hai nhóm điều trị có các bệnh mắc kèm đáng kể và các yếu tố nguy cơ tim mạch của dân số trong nghiên cứu.

Khó thở

Khó thở, cảm giác không thể thở được, được báo cáo từ các bệnh nhân dùng ticagrelor. Trong nghiên cứu PLATO, các loại biến cố ngoại ý (AE) khó thở (khó thở lúc nghỉ, khó thở khi gắng sức, khó thở kịch phát về đêm và khó thở về đêm) được báo cáo đã xuất hiện ở 13,8% bệnh nhân dùng ticagrelor và 7,8% bệnh nhân dùng clopidogrel. Các nhà nghiên cứu đã xem xét là khó thở ở 2,2% bệnh nhân dùng ticagrelor và 0,6% bệnh nhân dùng clopidogrel có liên quan đến việc điều trị trong nghiên cứu PLATO và chỉ một số ít trường hợp được coi là nghiêm trọng (0,14% với ticagrelor; 0,02% với clopidogrel) (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Phần lớn các triệu chứng khó thở được báo cáo ở mức độ từ nhẹ đến vừa và hầu hết được ghi nhận đơn lẻ ở giai đoạn sớm ngay khi bắt đầu điều trị.

So với clopidogrel, bệnh nhân bị hen phế quản/bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính sử dụng ticagrelor có thể bị gia tăng nguy cơ khó thở không nghiêm trọng (3,29% dùng ticagrelor so với 0,53% dùng clopidogrel) và khó thở nghiêm trọng (0,38% dùng ticagrelor so với 0% dùng clopidogrel). Tính theo nguy cơ tuyệt đối, nguy cơ này cao hơn nguy cơ trên tổng số bệnh nhân trong nghiên cứu PLATO. Cần thận trọng khi sử dụng ticagrelor trên những bệnh nhân có tiền sử bị hen phế quản và/hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Khoảng 30% trường hợp tự hồi phục trong vòng 7 ngày. Nghiên cứu PLATO được thực hiện trên những bệnh nhân ban đầu đã bị suy tim sung huyết, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) hoặc hen phế quản, những bệnh nhân này và người cao tuổi có khuynh hướng bị khó thở nhiều hơn. Trên nhóm dùng ticagrelor, có 0,9% bệnh nhân ngưng dùng được chất nghiên cứu do khó thở so với 0,1% bệnh nhân dùng clopidogrel. Tỷ lệ khó thở cao hơn trên nhóm dùng ticagrelor không liên quan đến làm nặng hoặc khởi phát mới bệnh tim hoặc bệnh phổi (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Ticagrelor không gây ảnh hưởng đến các xét nghiệm chức năng phổi.

Trong nghiên cứu PEGASUS, triệu chứng khó thở đã được ghi nhận trên khoảng 14,2% bệnh nhân bị khó thở khi uống ticagrelor 60 mg, 2 lần mỗi ngày và trên khoảng 5,5% bệnh nhân dùng ASA đơn trị. Trong nghiên cứu PLATO, đa số các báo cáo khó thở là mức độ nhẹ đến trung bình (xem phần *Cảnh*

bảo và thận trọng khi dùng thuốc). Thường xảy ra ở bệnh nhân lớn tuổi và thường xuyên bị khó thở, bị COPD hoặc hen phế quản.

Các thông số xét nghiệm cận lâm sàng

Tăng acid uric: Trong nghiên cứu PLATO, nồng độ acid uric trong huyết thanh tăng hơn giới hạn trên của bình thường ở 22% bệnh nhân dùng ticagrelor so với 13% dùng clopidogrel. Các giá trị tương ứng trong nghiên cứu PEGASUS là 9,1% ở nhóm dùng ticagrelor 90 mg; 8,8% ở nhóm dùng ticagrelor 60 mg và 5,5% ở nhóm dùng giả dược. Nồng độ acid uric trung bình tăng khoảng 15% khi dùng ticagrelor so với khoảng 7,5% dùng clopidogrel và sau khi kết thúc điều trị, giảm khoảng 7% khi dùng ticagrelor nhưng không thấy giảm trên nhóm bệnh nhân dùng clopidogrel. Trong nghiên cứu PEGASUS, nồng độ acid uric trong huyết thanh trung bình tăng có khả năng hồi phục ở nhóm dùng ticagrelor 90 mg là 6,3% và ở nhóm dùng ticagrelor 60 mg là 5,6%, so với giảm 1,5% ở nhóm dùng giả dược. Trong nghiên cứu PLATO, tần suất viêm khớp do bệnh gút là 0,2% ở nhóm ticagrelor so với 0,1% ở nhóm clopidogrel. Tương tự trong nghiên cứu PEGASUS, tỷ lệ gút và viêm khớp do gút lần lượt là 1,6% ở nhóm ticagrelor 90 mg, 1,5% ở nhóm ticagrelor 60 mg và 1,1% ở nhóm dùng giả dược.

Bệnh động mạch vành (CAD) và bệnh đái tháo đường type 2 (DM) có tiền sử can thiệp mạch vành qua da (PCI)

Biến cố xuất huyết

Tiêu chí chính đánh giá độ an toàn trong nghiên cứu THEMIS là biến cố “Xuất huyết nặng theo TIMI”. Phân tích độ an toàn cũng bao gồm phân loại xuất huyết theo PLATO và BARC.

Trong nghiên cứu THEMIS, tỷ lệ xuất huyết nặng theo TIMI ở nhóm dùng ticagrelor 60 mg hai lần mỗi ngày cao hơn nhóm dùng ASA đơn trị (Ước tính Kaplan-Meier tại thời điểm 36 tháng: là 2,2% so với 1,2% tương ứng; $p < 0,0001$). Tỷ lệ cao hơn này được là do số lượng biến cố tử vong do xuất huyết (17 ở nhóm ticagrelor so với 10 ở nhóm ASA) và xuất huyết nội sọ (70 ở nhóm ticagrelor so với 46 ở nhóm ASA) lớn hơn. Hầu hết các trường hợp xuất huyết nội sọ đã ghi nhận ở nhóm điều trị bằng ticagrelor là các biến cố do chấn thương ($N=41$), thường gặp nhất là vị trí dưới màng cứng (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Trong phân nhóm bệnh nhân có tiền sử PCI, tỷ lệ xuất huyết nặng theo TIMI cũng cao hơn ở nhóm ticagrelor so với nhóm ASA đơn trị (Bảng 4). Có ít trường hợp xuất huyết gây tử vong, 6 trường hợp ở nhóm ticagrelor kết hợp với ASA và 6 trường hợp ở nhóm ASA đơn trị. Số bệnh nhân bị xuất huyết nội sọ là 33 ở nhóm dùng ticagrelor kết hợp với ASA và 31 ở nhóm ASA đơn trị, tương ứng với tỷ lệ phần trăm Kaplan-Meier lần lượt là 0,7% và 0,6%, $p = 0,4545$. Tuy nhiên, tỷ lệ xuất huyết gây tử vong và xuất huyết nội sọ tương tự nhau ở cả hai nhóm điều trị. Trong số các trường hợp ICH đã ghi nhận ở nhóm ticagrelor, 23 trường hợp xuất huyết do chấn thương và 10 trường hợp xuất huyết tự phát. Do đó, sự tăng nguy cơ xuất huyết nặng theo TIMI chủ yếu là do tần suất cao hơn theo hệ cơ quan (SOC) của các biến cố rối loạn hệ tiêu hóa; chấn thương, ngộ độc và các biến chứng phẫu thuật.

Bảng 4 – Phân tích các biến cố xuất huyết, ước tính Kaplan-Meier về tỷ lệ xuất huyết ở 36 tháng điều trị trong phân nhóm bệnh nhân có tiền sử PCI của nghiên cứu THEMIS (phân tích sau điều trị)

	Ticagrelor 60 mg x 2 lần/ngày + ASA N = 5536	ASA đơn trị N = 5564	Tỷ số nguy cơ (Khoảng tin cậy 95%)	Giá trị p
Tiêu chí an toàn	KM%	KM%		
Phân độ xuất huyết theo định nghĩa TIMI				
Xuất huyết nặng theo TIMI	2,4	1,3	2,03 (1,48; 2,76)	< 0,0001
Xuất huyết nặng hoặc nhẹ theo TIMI	3,4	1,7	2,23 (1,70; 2,92)	< 0,0001
Xuất huyết nặng hoặc nhẹ theo TIMI hoặc cần theo dõi y tế	13,1	6,3	2,28 (1,99; 2,62)	< 0,0001
Phân độ xuất huyết theo định nghĩa PLATO				
Xuất huyết nặng theo định nghĩa PLATO	3,8	1,9	2,22 (1,72; 2,86)	< 0,0001
Tử vong/Đe dọa tính mạng	2,5	1,3	2,10 (1,54; 2,86)	< 0,0001

Xuất huyết nặng khác theo định nghĩa PLATO	1,5	0,6	2,53 (1,64; 3,93)	< 0,0001
--	-----	-----	-------------------	----------

Định nghĩa phân độ xuất huyết:

Xuất huyết nặng theo TIMI: Tử vong do xuất huyết, hoặc xuất huyết nội sọ, hoặc triệu chứng lâm sàng xuất huyết rõ kèm giảm hemoglobin (Hgb) ≥ 50 g/L, hoặc hematocrit (Hct) giảm 15% khi chỉ số Hgb chưa có sẵn.

Nếu xuất huyết liên quan CABG: xuất huyết gây tử vong hoặc xuất huyết nội sọ chu phẫu hoặc tái phẫu thuật sau khi đóng vết mổ cắt xương ức nhằm mục đích kiểm soát chảy máu hoặc truyền ≥ 5 đơn vị máu toàn phần hoặc hồng cầu lắng (PRBC) trong vòng 48 giờ (việc truyền máu qua thiết bị cell save không được tính trong sản phẩm truyền máu) hoặc dẫn lưu màng phổi > 2 lít trong vòng 24 giờ.

Xuất huyết nhẹ theo TIMI: Biểu hiện lâm sàng rõ kèm giảm Hgb 30-50 g/L hoặc giảm Hct $\geq 10\%$ đến $< 15\%$; hoặc nồng độ Hgb giảm ≥ 40 g/L hoặc Hct giảm $\geq 12\%$ khi không ghi nhận mất máu.

Xuất huyết TIMI cần theo dõi y tế: Cần can thiệp, hoặc nhập viện, hoặc đánh giá kịp thời.

Xuất huyết PLATO gây tử vong/đe dọa tính mạng: Xuất huyết gây tử vong, hoặc xuất huyết nội sọ, hoặc xuất huyết trong màng ngoài tim có chèn ép tim, hoặc sốc giảm thể tích tuần hoàn hoặc hạ huyết áp nghiêm trọng cần dùng thuốc tăng huyết áp/thuốc tăng co bóp cơ tim hoặc phẫu thuật hoặc có biểu hiện lâm sàng rõ ràng với Hgb giảm > 50 g/L hoặc truyền ≥ 4 đơn vị hồng cầu.

Ngừng thuốc nghiên cứu do biến cố xuất huyết ở những bệnh nhân có tiền sử PCI thường gặp hơn ở nhóm dùng ticagrelor so với nhóm dùng ASA đơn trị (tương ứng với 4,7% và 1,3%).

Chảy máu cam và dễ bị bầm tím là những biến cố xuất huyết phổ biến nhất dẫn đến việc ngừng điều trị ticagrelor.

Xuất huyết ở các phân nhóm bệnh nhân: Xuất huyết do ticagrelor nhìn chung nhất quán trên nhiều phân nhóm được xác định trước (ví dụ: theo tuổi, giới tính, cân nặng, chủng tộc, vùng địa lý, bệnh sẵn có, thuốc điều trị đồng thời và tiền sử bệnh).

Các biến cố nghiêm trọng khác

Trong đề cương của nghiên cứu THEMIS, việc lựa chọn biến cố ngoại ý bị giới hạn bởi các biến cố ngoại ý nghiêm trọng, ngừng nghiên cứu do các biến cố ngoại ý và biến cố ngoại ý quan trọng. Dữ liệu biến cố ngoại ý được chọn trong nghiên cứu THEMIS xuất hiện nhất quán với dữ liệu từ nghiên cứu PLATO và PEGASUS.

Bệnh nhân bị bệnh động mạch vành (CAD) và bệnh đái tháo đường type 2 (DM) có tiền sử can thiệp mạch vành qua da (PCI)

Việc thu thập dữ liệu kết quả xét nghiệm trong giai đoạn điều trị ngẫu nhiên không phải là một phần của đề cương nghiên cứu THEMIS, và do đó, bảng trình bày những thay đổi có ý nghĩa về mặt lâm sàng trong kết quả xét nghiệm không đại diện cho bệnh nhân bị bệnh CAD, đái tháo đường type 2 và tiền sử PCI.

Các phản ứng ngoại ý trong quá trình lưu hành thuốc

Các phản ứng ngoại ý sau đây đã được ghi nhận trong quá trình sử dụng ticagrelor sau khi thuốc được phê duyệt. Do các phản ứng này được báo cáo tự nguyện từ nhóm dân số không rõ cỡ mẫu, vì vậy không ước tính được tần suất xảy ra biến cố.

Rối loạn máu: Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Rối loạn tim: Rối loạn nhịp tim, block nhĩ thất độ hai, block nhĩ thất độ ba.

Rối loạn hệ miễn dịch: Phản ứng quá mẫn, bao gồm phù mạch (xem phần *Chống chỉ định*).

Rối loạn da và mô dưới da: Mày đay, phát ban.

Báo cáo các phản ứng có hại nghi ngờ

Báo cáo các phản ứng có hại nghi ngờ sau khi lưu hành thuốc là rất quan trọng. Việc này cho phép tiếp tục theo dõi cân bằng lợi ích/rủi ro của sản phẩm thuốc. 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 Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia. Địa chỉ: 13 - 15 Lê Thánh Tông - Phường Cửa Nam - Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: di.pvcenter@gmail.com.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều

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

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).

Cách xử trí

Hiện nay chưa có thuốc giải độc để đảo ngược tác động của ticagrelor và không thể phân tách ticagrelor (xem phần *Đặc tính dược động học*). 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. Truyền tiểu cầu có khả năng không mang lại lợi ích lâm sàng ở bệnh nhân bị xuất huyết (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Nếu có xuất huyết, nên tiến hành các biện pháp hỗ trợ thích hợp.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

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

Mã ATC: B01AC24.

Cơ chế tác dụng

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 ADP gắn kết với thụ thể P2Y₁₂, nhưng khi ticagrelor 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 nucleosid-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 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 2 giờ dùng thuốc.

Tác động tồn dư: Nếu có kế hoạch phẫu thuật bắc cầu động 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 75 mg sang dùng ticagrelor 90 mg hai lần mỗi ngày 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 (xem phần *Liều dùng, cách dùng*).

Hiệu quả và an toàn trên lâm sàng

Các bằng chứng lâm sàng về hiệu quả và an toàn của ticagrelor được trích từ 2 nghiên cứu lâm sàng pha 3:

- Nghiên cứu PLATO (PLATelet Inhibition and Patient Outcomes), ticagrelor so với clopidogrel, cả hai đều kết hợp với ASA và liệu pháp điều trị chuẩn khác.
- Nghiên cứu PEGASUS TIMI-54 (Prevention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients), ticagrelor kết hợp với ASA so với liệu pháp điều trị ASA đơn trị.

Nghiên cứu PLATO (Hội chứng mạch vành cấp)

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 động mạch vành (CABG).

Hiệu quả lâm sàng

Trên nền điều trị ASA hằng ngày, dùng ticagrelor liều 90 mg x 2 lần/ngày cho thấy hiệu quả vượt trội hơn sử dụng clopidogrel liều 75 mg/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.

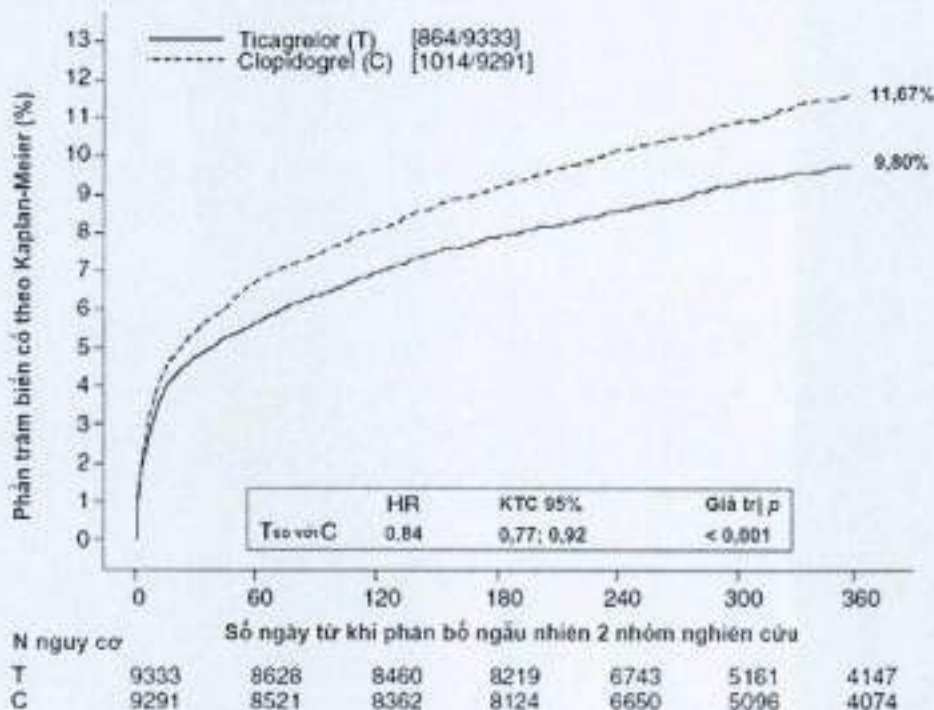
Kết quả nghiên cứu đến sớm (giảm 0,6% nguy cơ tuyệt đối (absolute risk reduction-ARR) và giảm 12% nguy cơ tương đối (relative risk reduction-RRR) sau 30 ngày) với hiệu quả điều trị hằng định suốt 12 tháng, tính theo ARR là 1,9% mỗi năm và RRR là 16%. Kết quả cho thấy thời gian điều trị bằng ticagrelor cho bệnh nhân có thể lên đến 12 tháng (xem phần *Liều dùng, cách dùng*). Điều trị cho 54 bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp bằng ticagrelor thay vì clopidogrel sẽ ngăn ngừa 1 biến cố huyết khối xơ vữa động mạch, điều trị cho 91 bệnh nhân giúp ngăn ngừa 1 trường hợp tử vong tim mạch (xem Biểu đồ 1 và Bảng 5).

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 (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*); chỉ số dự đoán biến cố cuối cùng (STEMI, NSTEMI hoặc UA); và quá trình điều trị được ấn định khi phân bổ 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 - Hazard 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 (xem phần *Liều dùng, cách dùng và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Biểu đồ 1 trình bày đánh giá nguy cơ xảy ra biến cố đầu tiên trên tiêu chí gộp 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 5). Vì thế, ticagrelor 90 mg x 2 lần/ngày cùng với ASA liều thấp có thể dùng ở những bệnh nhân ACS (đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim không có ST chênh lên (NSTEMI) hoặc nhồi máu cơ tim có ST chênh lên (STEMI)); bao gồm các bệnh nhân được điều trị nội khoa, và các bệnh nhân này được can thiệp mạch vành qua da (percutaneous coronary intervention - PCI) hoặc phẫu thuật bắc cầu động mạch vành (coronary artery by-pass grafting - CABG).

Bảng 5 – Phân tích các tiêu chí hiệu quả chính và tiêu chí hiệu quả phụ (PLATO)

	Ticagrelor 90 mg x 2 lần/ngày (% bệnh nhân có biến cố) N = 9333	Clopidogrel 75 mg x 1 lần/ngày (% bệnh nhân có biến cố) N = 9291	ARR ^a (%/năm)	RRR ^a (%) (Khoảng tin cậy 95%)	Giá trị 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, tổng số ca nhồi máu cơ tim, đột quỵ, SRI, RI, TIA hoặc ATE khác ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5; 19)	0,0006
Tử vong do mọi nguyên nhân	4,3	5,4	1,4	22 (11; 31)	0,0003 ^d
Huyết khối trong khung nong/giá đỡ (stent)	1,2	1,7	0,6	32 (8; 49)	0,0123 ^d

^a ARR = giảm nguy cơ tuyệt đối; RRR = giảm nguy cơ tương đối = (1-Tỷ số rủi ro) x 100%. Giá trị âm của RRR chứng tỏ gia tăng nguy cơ tương đối.

^b Ngoại trừ nhồi máu cơ tim thầm lặng.

^c SRI = thiếu máu cục bộ tái phát nghiêm trọng; RI = thiếu máu cục bộ tái phát; TIA = cơn thiếu máu não thoáng qua; ATE = biến cố huyết khối động mạch. Tổng số ca 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 có ý nghĩa thống kê xác định bằng phép kiểm theo bậc.

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

động 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 gộp về hiệu quả và an toàn

Tiêu chí gộp về hiệu quả và an toàn (từ vong tim mạch, nhồi máu cơ tim, đột quỵ hoặc tổng số ca xuất huyết nặng theo định nghĩa của nghiên cứu PLATO) cho thấy lợi ích về hiệu quả của ticagrelor so với clopidogrel không bị ảnh hưởng bởi các biến cố xuất huyết nặng (ARR 1,4%; RRR 8%; HR 0,92; $p = 0,0257$) suốt 12 tháng sau hội chứng mạch vành cấp.

An toàn lâm sàng

Phân nhóm 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 (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). 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, 4,0% 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 2,0% 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.

Nghiên cứu PEGASUS (Tiền sử nhồi máu cơ tim)

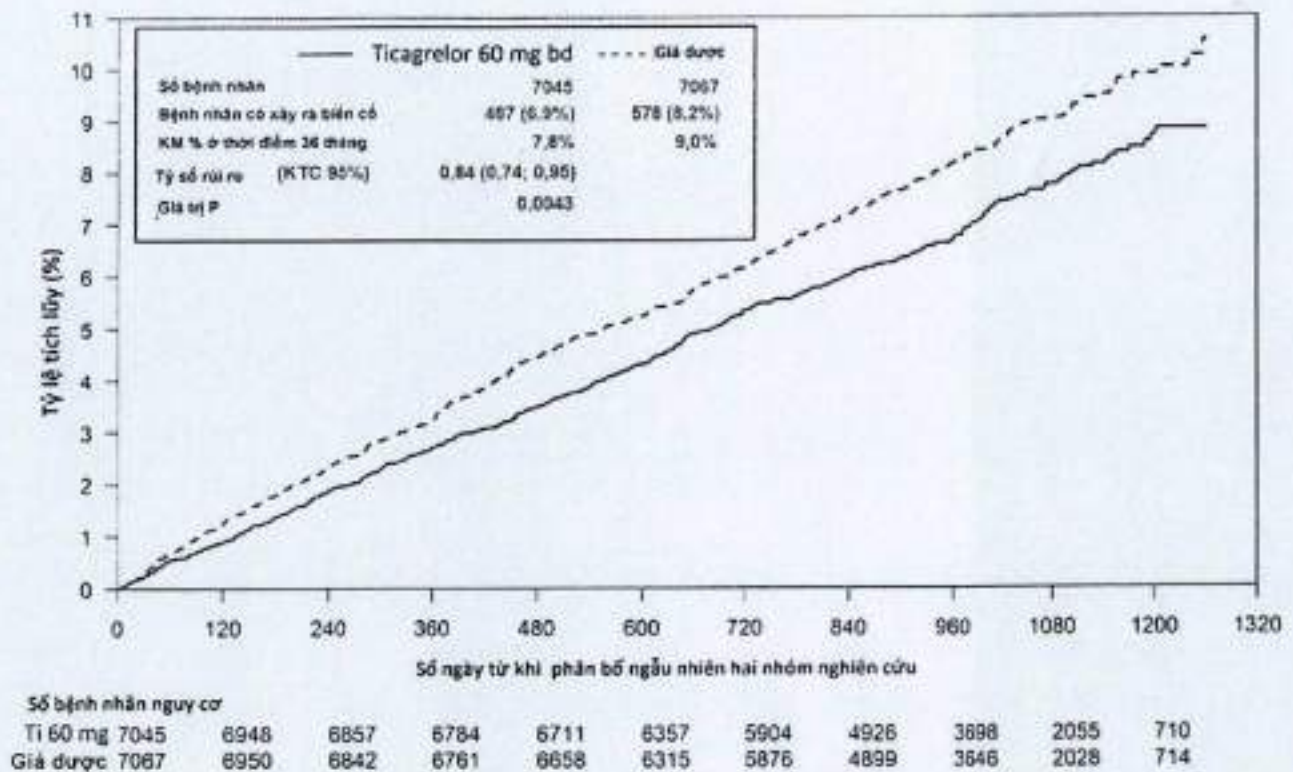
Nghiên cứu PEGASUS TIMI 54 là một nghiên cứu đa trung tâm quốc tế, nhóm song song, kiểm chứng bằng giả được, mù đôi, lựa chọn ngẫu nhiên, dựa theo biến cố xảy ra, tiến hành trên 21.162 bệnh nhân để đánh giá việc dự phòng biến cố huyết khối do xơ vữa động mạch, dùng ticagrelor 2 mức liều (cả 90 mg x 2 lần/ngày hoặc 60 mg x 2 lần/ngày) kết hợp với liều thấp ASA (75-150 mg), so với liệu pháp điều trị ASA đơn trị ở những bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim và có yếu tố nguy cơ huyết khối do xơ vữa động mạch.

Bệnh nhân đủ điều kiện để tham gia nghiên cứu nếu như ≥ 50 tuổi, có tiền sử nhồi máu cơ tim (1-3 năm trước khi được lựa chọn ngẫu nhiên), và đã có ít nhất một trong các yếu tố nguy cơ huyết khối do xơ vữa động mạch: tuổi ≥ 65 tuổi, bệnh đái tháo đường hiện đang điều trị, nhồi máu cơ tim tái phát, có bằng chứng về bệnh nhiều nhánh mạch vành, hoặc rối loạn chức năng thận mạn tính không phải giai đoạn cuối.

Bệnh nhân không đủ điều kiện nếu như có kế hoạch sử dụng thuốc đối kháng thụ thể $P2Y_{12}$, dipyridamol, cilostazol, hoặc thuốc chống đông trong thời gian nghiên cứu; nếu bệnh nhân đã có một rối loạn chảy máu hoặc có tiền sử đột quỵ thiếu máu cục bộ hoặc xuất huyết nội sọ, có khối u hệ thống thần kinh trung ương, hay bất thường mạch máu nội sọ; nếu bệnh nhân đã có xuất huyết tiêu hóa trong vòng 6 tháng trước hoặc có đại phẫu trong vòng 30 ngày trước.

Hiệu quả lâm sàng

Biểu đồ 2 - Phân tích tiêu chí lâm sàng gộp chính của tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim và đột quỵ (PEGASUS)



Bảng 6 - Phân tích tiêu chí hiệu quả lâm sàng chính và tiêu chí hiệu quả lâm sàng phụ (PEGASUS)

	Ticagrelor 60 mg x 2 lần/ngày + ASA N = 7045			ASA đơn trị N = 7067		Giá trị <i>p</i>
Đặc điểm	Bệnh nhân có biến cố	KM %	HR (95% CI)	Bệnh nhân có biến cố	KM %	
Tiêu chí chính						
Gộp chung Tử vong tim mạch/nhồi máu cơ tim/đột quỵ	487 (6,9%)	7,8%	0,84 (0,74; 0,95)	578 (8,2%)	9,0%	0,0043 (s)
Tử vong tim mạch	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	0,0676
Nhồi máu cơ tim	285 (4,0%)	4,5%	0,84 (0,72; 0,98)	338 (4,8%)	5,2%	0,0314
Đột quỵ	91 (1,3%)	1,5%	0,75 (0,57; 0,98)	122 (1,7%)	1,9%	0,0337
Tiêu chí phụ						
Tử vong tim mạch	174 (2,5%)	2,9%	0,83 (0,68; 1,01)	210 (3,0%)	3,4%	-
Tử vong do mọi nguyên nhân	289 (4,1%)	4,7%	0,89 (0,76; 1,04)	326 (4,6%)	5,2%	-

Tỷ số rủi ro và giá trị p được tính riêng biệt cho ticagrelor so với liệu pháp điều trị ASA đơn trị từ mô hình tỷ lệ nguy cơ Cox với nhóm điều trị là biến số giải thích duy nhất.

Tỷ lệ % KM được tính ở thời điểm 36 tháng.

Lưu ý: số biến cố đầu tiên đối với tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim và đột quỵ là số thực tế của các biến cố đầu tiên đối với mỗi thành phần và không thêm vào số biến cố trong thời điểm cộng gộp cuối.

(s) Khác biệt có ý nghĩa thống kê.

CI = Khoảng tin cậy; CV = Tim mạch; HR = Tỷ số rủi ro; KM = Kaplan-Meier; MI = Nhồi máu cơ tim; N = Số bệnh nhân.

Cả hai phác đồ liều 60 mg x 2 lần/ngày và 90 mg x 2 lần/ngày của ticagrelor kết hợp với ASA đều vượt trội so với điều trị bằng ASA đơn trị trong phòng ngừa các biến cố huyết khối do xơ vữa động mạch (tiêu chí gộp: tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim và đột quỵ), với hiệu quả điều trị thống nhất trong toàn bộ thời gian nghiên cứu, đạt được RRR 16% và 1,27% ARR đối với ticagrelor 60 mg, và RRR 15% và 1,19% ARR đối với ticagrelor 90 mg.

Mặc dù dữ liệu hiệu quả của 90 mg và 60 mg là tương tự nhau, có bằng chứng rằng liều thấp có khả năng dung nạp và an toàn hơn về mặt nguy cơ chảy máu và khó thở. Vì vậy, khuyến khích chỉ dùng ticagrelor 60 mg x 2 lần/ngày kết hợp với ASA để phòng ngừa biến cố huyết khối do xơ vữa động mạch (tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim và đột quỵ) ở những bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim và có nguy cơ cao tiến triển biến cố huyết khối do xơ vữa động mạch.

So với liệu pháp điều trị bằng ASA đơn trị, ticagrelor 60 mg x 2 lần/ngày làm giảm đáng kể tiêu chí gộp chính của tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim và đột quỵ. Mỗi yếu tố đều đóng góp vào việc giảm tiêu chí gộp chính (tử vong tim mạch 17% RRR, nhồi máu cơ tim 16% RRR, và đột quỵ 25% RRR).

Tỷ lệ RRR đối với tiêu chí gộp từ ngày 1 đến 360 ngày (17% RRR) và từ 361 ngày trở lên (16% RRR) là tương tự. Dữ liệu về hiệu quả và tính an toàn khi dùng ticagrelor kéo dài hơn 3 năm còn hạn chế. Không có bằng chứng về lợi ích (không giảm tiêu chí gộp chính của tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim và đột quỵ, nhưng sự gia tăng chảy máu nghiêm trọng) khi ticagrelor 60 mg x 2 lần/ngày được dùng ở những bệnh nhân ổn định về mặt lâm sàng > 2 năm kể từ khi nhồi máu cơ tim hoặc nhiều hơn một năm sau khi ngừng điều trị thuốc ức chế thụ thể ADP trước đó (xem phần *Liều dùng, cách dùng*).

An toàn trên lâm sàng

Tỷ lệ ngưng thuốc ticagrelor 60 mg do chảy máu và khó thở cao hơn ở bệnh nhân > 75 tuổi (42%) so với bệnh nhân trẻ tuổi (từ 23-31%), khác biệt so với giả được cao hơn 10% (42% so với 29%) ở bệnh nhân > 75 tuổi.

Đối tượng trẻ em

Trong nghiên cứu pha 3 ngẫu nhiên, mù đôi, nhóm song song (HESTIA 3), có 193 bệnh nhi (từ 2 tuổi đến dưới 18 tuổi) bị bệnh hồng cầu hình liềm được chọn ngẫu nhiên vào nhóm dùng giả được hoặc nhóm dùng ticagrelor liều từ 15 mg đến 45 mg x 2 lần/ngày tùy theo cân nặng. Ticagrelor gây ức chế tiểu cầu trung vị 35% ở liều trước (pre-dose) và 56% sau khi dùng thuốc 2 giờ ở trạng thái ổn định.

Không có lợi ích điều trị của ticagrelor trên tỷ lệ các cơn tắc mạch so với nhóm dùng giả được.

Cơ quan Quản lý Dược Châu Âu đã miễn trừ việc bắt buộc nộp các kết quả nghiên cứu về ticagrelor trên tất cả các phân nhóm trẻ em bị hội chứng mạch vành cấp (ACS) và tiền sử nhồi máu cơ tim (MI) (xem phần *Liều dùng, cách dùng* trên đối tượng trẻ em).

THEMIS - Bệnh nhân bị bệnh động mạch vành (CAD) và đái tháo đường type 2 (DM) có tiền sử can thiệp động mạch vành qua da (PCI)

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu THEMIS là nghiên cứu quốc tế, đa trung tâm, nhóm song song, đối chứng với giả được, ngẫu nhiên, mù đôi, theo biến cố, bao gồm 19.220 bệnh nhân tham gia, để đánh giá việc ngăn ngừa biến cố huyết khối do xơ vữa khi dùng ticagrelor kết hợp với ASA liều thấp (75-150 mg) so với ASA đơn trị liệu ở những bệnh nhân bị CAD và đái tháo đường type 2. Thời gian điều trị ticagrelor trung vị là 33,2 tháng.

Bệnh nhân đủ điều kiện tham gia nghiên cứu phải đáp ứng các tiêu chí sau: từ 50 tuổi trở lên, đã xác định bị CAD như là có tiền sử PCI (58% dân số nghiên cứu) hoặc CABG (29%) hoặc không có tiền sử tái thông mạch vành nhưng có bằng chứng chụp động mạch ít nhất 1 động mạch vành (20%) bị hẹp lòng mạch $\geq 50\%$ và đái tháo đường type 2 được điều trị bằng thuốc hạ đường huyết trong ít nhất 6 tháng trước khi bắt đầu nghiên cứu.

Bệnh nhân không đủ điều kiện tham gia nếu có tiền sử nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ; có kế hoạch sử dụng thuốc đối kháng thụ thể ADP, điều trị ASA > 150 mg một lần mỗi ngày, có dùng dipyridamol hoặc cilostazol; đã có kế hoạch tái thông mạch vành, mạch máu não hoặc động mạch ngoại vi hoặc dự kiến sử dụng chất nền CYP3A4 với chỉ số điều trị hẹp hoặc chất ức chế mạnh CYP3A4; có tăng nguy cơ xuất huyết (ví dụ: cần dùng thuốc chống đông đường uống mạn tính, thể tạng xuất huyết, rối loạn đông máu, đại phẫu gần đây, tiền sử xuất huyết não hoặc xuất huyết tiêu hóa trong vòng 6 tháng qua, v.v.) hoặc các

biến cố nhịp tim chậm trừ khi được điều trị bằng máy tạo nhịp tim; bị tăng huyết áp không kiểm soát hoặc suy thận cần lọc máu hoặc có chống chỉ định với ticagrelor.

Nghiên cứu THEMIS được thực hiện trong thời gian 57 tháng trong đó thời gian sử dụng ticagrelor trung bình 29,2 tháng (trung vị 33,2 tháng). Về thời gian phơi nhiễm với thuốc nghiên cứu, có 7322 (76,6%) bệnh nhân phơi nhiễm với ticagrelor trong 12 tháng, 6421 (67,2%) phơi nhiễm trong 24 tháng và 4107 (43%) phơi nhiễm trong 36 tháng. Sau 48 tháng, có 1175 (12,3%) bệnh nhân đã phơi nhiễm với ticagrelor. Bệnh nhân được theo dõi đến khi kết thúc nghiên cứu, bất kể thuốc nghiên cứu đã được ngừng hay chưa.

Kết quả nghiên cứu

Trong toàn bộ dân số nghiên cứu THEMIS, việc dùng ticagrelor hai lần mỗi ngày kết hợp với ASA, so với ASA đơn trị, giúp ngăn ngừa các biến cố huyết khối do xơ vữa (tiêu chí gộp chính: tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim và đột quỵ), có tỷ số rủi ro (HR) là 0,90 (độ tin cậy 95%: 0,81; 0,99; $p=0,0378$), tương ứng với giảm nguy cơ tương đối (RRR) là 10% và giảm nguy cơ tuyệt đối (ARR) là 0,73% (số bệnh nhân cần điều trị (NNT) là 138 sau 36 tháng điều trị). Hiệu quả điều trị được dẫn dắt bởi từng tiêu chí như là: nhồi máu cơ tim (NMCT) (HR 0,84; độ tin cậy 95%: 0,71; 0,98) và đột quỵ (HR 0,82; độ tin cậy 95%: 0,67; 0,99), và không có sự khác biệt trong tử vong tim mạch (HR 1,02; độ tin cậy 95%: 0,88; 1,18). Các tiêu chí phụ không được đánh giá là một phần của tiêu chí gộp chính, ticagrelor làm giảm số lượng các biến cố đột quỵ do thiếu máu cục bộ (HR 0,80; độ tin cậy 95%: 0,64; 0,99) mà không có sự khác biệt về tử vong do mọi nguyên nhân (HR 0,98; độ tin cậy 95%: 0,87; 1,10). Tổng quan lợi ích-nguy cơ (benefit-risk profile) của ticagrelor trong toàn bộ dân số nghiên cứu THEMIS không có lợi cho việc sử dụng ticagrelor và do đó, chỉ định không được cấp cho toàn bộ dân số nghiên cứu (xem phần *Chỉ định* và *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Những bệnh nhân có tiền sử PCI trong nghiên cứu THEMIS, là phân nhóm được định trước là tương đương với 58% tổng dân số nghiên cứu, được điều trị bằng ticagrelor kết hợp với ASA, so sánh với ASA đơn trị, giúp ngăn ngừa các biến cố huyết khối do xơ vữa (tiêu chí gộp chính: tử vong tim mạch, NMCT và đột quỵ) (xem Bảng 7). Điều trị bằng ticagrelor có RRR 15%, ARR 1,19% (số bệnh nhân cần điều trị (NNT) là 84 sau 36 tháng điều trị) và tổng quan lợi ích-nguy cơ thuận lợi hơn so với tổng dân số nghiên cứu THEMIS. Một lần nữa, lợi ích điều trị được dẫn dắt bởi các tiêu chí thành phần đột quỵ và NMCT trong bộ tiêu chí gộp (composite endpoint).

Đặc điểm đầu vào trong phân nhóm bệnh nhân có tiền sử PCI là tương đương nhau ở cả hai nhánh điều trị.

Bảng 7 - Phân tích tiêu chí hiệu quả chính và tiêu chí hiệu quả phụ trong phân nhóm bệnh nhân có tiền sử PCI trong nghiên cứu THEMIS (phân tích toàn phần)

	Ticagrelor 60 mg x 2 lần/ngày + ASA N = 5558	ASA đơn trị N = 5596	RRR%	Tỷ lệ rủi ro (95% CI)	Giá trị p^e
Đặc điểm	Bệnh nhân có biến cố	Bệnh nhân có biến cố			
Tiêu chí chính					
Tiêu chí gộp tử vong tim mạch/nhồi máu cơ tim/đột quỵ	404 (7,3%)	480 (8,6%)	15%	0,85 (0,74; 0,97)	0,0133
Tử vong tim mạch	174 (3,1%)	183 (3,3%)	4%	0,96 (0,78; 1,18)	0,6803
Nhồi máu cơ tim	171 (3,1%)	216 (3,9%)	20%	0,80 (0,65; 0,97)	0,0266
Đột quỵ	96 (1,7%)	131 (2,3%)	26%	0,74 (0,57; 0,96)	0,0243
Tiêu chí phụ					
Tử vong tim mạch	174 (3,1%)	183 (3,3%)	4%	0,96 (0,78; 1,18)	-
Nhồi máu cơ tim	171 (3,1%)	216 (3,9%)	20%	0,80	-

				(0,65; 0,97)	
Đột quỵ do nhồi máu cơ tim	88 (1,6%)	113 (2,0%)	21%	0,79 (0,59; 1,04)	-
Tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào ^b	282 (5,1%)	323 (5,8%)	12%	0,88 (0,75; 1,03)	-

Tỷ lệ rủi ro và giá trị p được tính riêng cho nhóm ticagrelor hai lần mỗi ngày + ASA so với nhóm ASA đơn trị từ mô hình tỷ lệ nguy cơ Cox với điều trị là biến số giải thích duy nhất.

Số lượng biến cố xảy ra lần đầu đối với các tiêu chí thành phần tử vong tim mạch, NMCT và đột quỵ là số biến cố xảy ra lần đầu thực tế cho từng tiêu chí và không cộng vào số biến cố trong tiêu chí gộp.

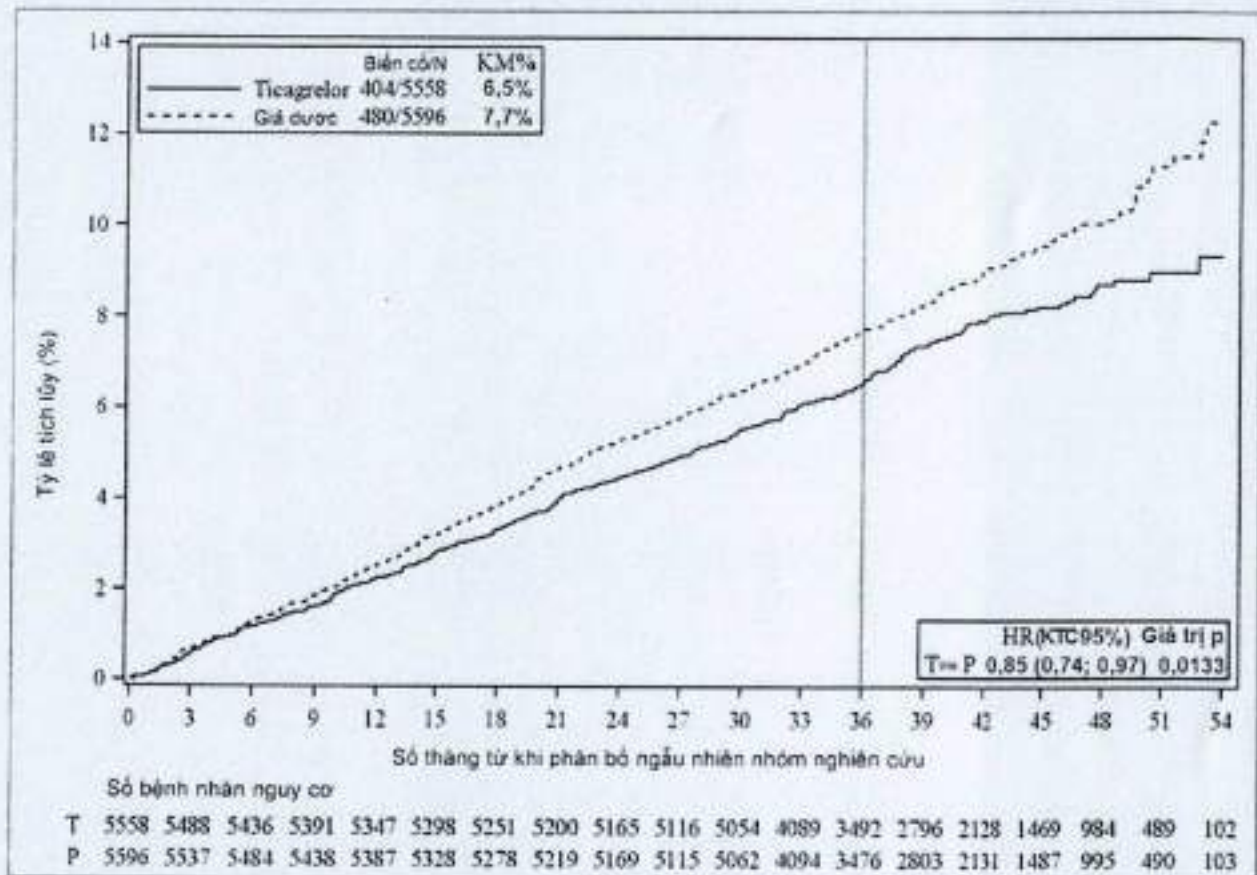
CI = Khoảng tin cậy; CV = Tim mạch; HR = Tỷ lệ rủi ro; MI = Nhồi máu cơ tim; N = Số bệnh nhân trong nhóm điều trị; RRR = Giảm nguy cơ tương đối.

^a giá trị p danh nghĩa.

^b Bao gồm các trường hợp tử vong dựa trên dữ liệu công khai về tình trạng bệnh sẵn có ở những bệnh nhân đã rút khỏi nghiên cứu.

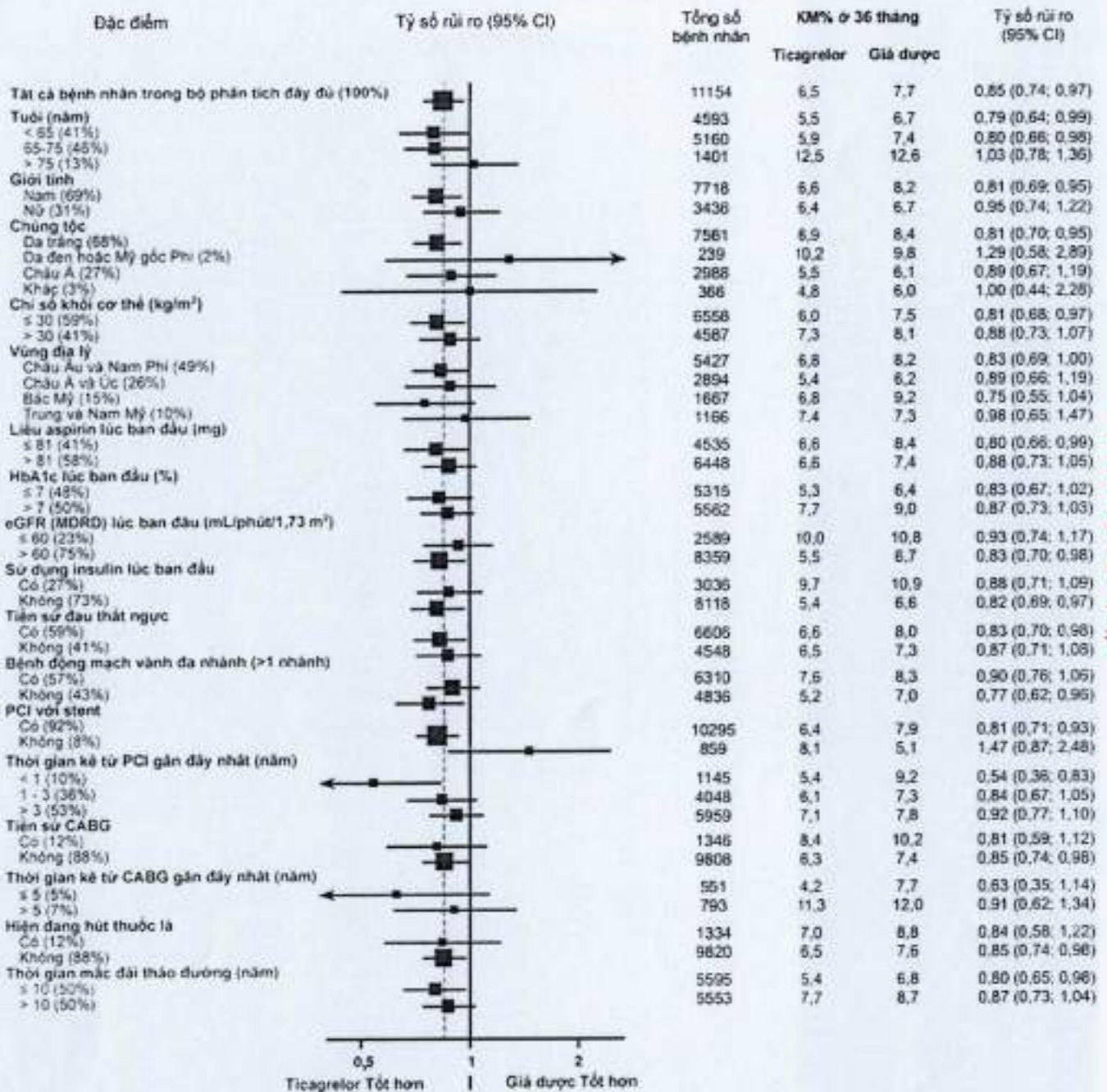
Nên tiếp tục điều trị bằng ticagrelor ở bệnh nhân CAD, bệnh đái tháo đường type 2 và có tiền sử PCI trong thời gian lên đến ba năm miễn là bệnh nhân vẫn còn nguy cơ cao bị biến cố huyết khối xơ vữa và nguy cơ thấp bị chảy máu. Chưa có đủ dữ liệu về hiệu quả và độ an toàn để xác định liệu lợi ích của ticagrelor có còn lớn hơn rủi ro sau ba năm điều trị kéo dài hay không (xem phần *Liều dùng, cách dùng*).

Biểu đồ 3 – Biểu đồ Kaplan-Meier và phân tích tiêu chí gộp chính trên lâm sàng của biến cố tử vong tim mạch, NMCT và đột quỵ có tiền sử PCI ở bệnh nhân THEMIS (bộ phân tích đầy đủ)



Hiệu quả điều trị của ticagrelor giữa các phân nhóm bệnh nhân, dựa trên các đặc điểm gồm cân nặng, giới tính, tiền sử bệnh và vùng địa lý, trong nghiên cứu THEMIS – là những bệnh nhân có tiền sử PCI được thể hiện trong Biểu đồ 4.

Biểu đồ 4 - Tỷ số rủi ro và tỷ lệ tiêu chí chính trên lâm sàng của biến cố tử vong tim mạch, NMCT và đột quỵ theo phân nhóm bệnh nhân có tiền sử PCI trong nghiên cứu THEMIS (bộ phân tích đầy đủ)



13. ĐẶC TÍNH DƯỢC 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 liều đơn 90 mg ticagrelor lúc đói ở những đối tượng 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 bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim nhìn chung tương tự như ở nhóm dân số 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 trung bình của ticagrelor là 3801 ng*giờ/mL ở trạng thái ổn định đối với ticagrelor 60 mg. Đối với ticagrelor 90 mg, C_{max} là 627 ng/mL và AUC là 6255 ng*giờ/mL ở trạng thái ổn định. 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 (sau 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 enzym 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 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

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 (xem phần *Liều dùng, cách dùng*).

Trẻ em

Dữ liệu nghiên cứu trên trẻ em bị bệnh hồng cầu hình liềm còn hạn chế.

Trong nghiên cứu HESTIA 3, bệnh nhân từ 2 đến dưới 18 tuổi có cân nặng ≥ 12 kg đến ≤ 24 kg, > 24 kg đến ≤ 48 kg và > 48 kg, được dùng ticagrelor dưới dạng viên nén phân tán 15 mg dành cho trẻ em với liều tương ứng là 15, 30 và 45 mg hai lần mỗi ngày. Dựa trên phân tích dược động học trên nhóm đối tượng này, AUC trung bình nằm trong khoảng từ 1095 ng*giờ/mL đến 1458 ng*giờ/mL và C_{max} trung bình khoảng từ 143 ng/mL đến 206 ng/mL ở trạng thái ổn định.

Giới tính: Quan sát thấy 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 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 < 30 mL/phút) so với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

Ở những bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối có chạy thận nhân tạo, AUC và C_{max} của ticagrelor 90 mg dùng vào ngày không lọc máu cao hơn 38% và 51% so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Ghi nhận có sự gia tăng tương tự về nồng độ tiếp xúc khi ticagrelor được dùng ngay trước khi lọc máu (lần lượt là AUC 49% và C_{max} 61%), điều này cho thấy ticagrelor không bị thấm tách. Nồng độ tiếp xúc của chất chuyển hóa có hoạt tính được tăng với mức độ thấp hơn (AUC 13-14% và C_{max} 17-36%). Hiệu quả ức chế tác dụng kết tập tiểu cầu (IPA) của ticagrelor không phụ thuộc vào lọc máu ở bệnh nhân có bệnh suy thận giai đoạn cuối và tương tự với bệnh nhân có chức năng thận bình thường (xem phần *Liều dùng, cách dùng*).

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 động ức chế

kết tập tiểu cầu của ticagrelor tương tự giữa hai nhóm nghiên cứu. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ. Ticagrelor chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan nặng và chưa có thông tin được động học của thuốc ở bệnh nhân suy gan trung bình. Ở bệnh nhân có một hoặc nhiều xét nghiệm chức năng gan tăng trung bình hay nghiêm trọng so với mức cơ bản, nồng độ ticagrelor trong huyết tương gần mức trung bình hoặc hơi tăng nhẹ so với các đối tượng không có tăng mức cơ bản. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan trung bình (xem phần *Liều dùng, cách dùng và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

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 được 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. Nồng độ và thời gian tiếp xúc thuốc ở bệnh nhân tự nhận có nguồn gốc Tây Ban Nha hoặc Latinh thì cũng tương tự như ở chủng tộc da trắng.

14. DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Dữ liệu tiền lâm sàng về ticagrelor và chất chuyển hóa chính của nó không cho thấy nguy cơ không thể chấp nhận được đối với tác dụng không mong muốn đối với con người dựa trên các nghiên cứu thông thường về được lý an toàn, độc tính liều đơn và lặp lại và khả năng gây độc gen.

Kích ứng đường tiêu hóa đã được quan sát thấy ở một số loài động vật ở các mức phơi nhiễm liên quan đến lâm sàng.

Ở chuột cái, ticagrelor ở liều cao cho thấy tăng tỷ lệ mắc khối u tử cung (ung thư biểu mô tuyến) và tăng tỷ lệ mắc u tuyến gan. Cơ chế hình thành khối u tử cung có thể là do mất cân bằng nội tiết tố dẫn đến khối u ở chuột. Cơ chế của u tuyến gan có thể là do cảm ứng enzym đặc hiệu của loài gặm nhấm trong gan. Do đó, những phát hiện về khả năng gây ung thư được coi là không có liên quan đến con người.

Ở chuột, những bất thường nhỏ về phát triển đã được quan sát thấy ở liều gây độc cho chuột mẹ (biên độ an toàn là 5,1). Ở thỏ, đã quan sát thấy sự kém phát triển gan và xương ở bào thai từ mẹ ở liều cao mà không cho thấy độc tính ở mẹ (biên độ an toàn là 4,5).

Các nghiên cứu trên chuột và thỏ đã cho thấy độc tính sinh sản, làm giảm nhẹ sự tăng cân của cơ thể mẹ và giảm khả năng sống sót và cân nặng của con sơ sinh, với sự tăng trưởng chậm. Ticagrelor tạo ra chu kỳ không đều (hầu hết là chu kỳ kéo dài) ở chuột cống cái, nhưng không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản nói chung ở chuột cống đực và cái. Các nghiên cứu được động học được thực hiện với ticagrelor được đánh dấu phóng xạ đã chỉ ra rằng hợp chất gốc và các chất chuyển hóa của nó được bài tiết qua sữa của chuột.

15. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 2 vỉ x 14 viên, vỉ Alu-PVC/PVDC.

16. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, nơi khô ráo, tránh ánh sáng.

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

18. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Tiêu chuẩn nhà sản xuất.

19. TÊN VÀ ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC
UNISON PHARMACEUTICALS PVT. LTD.

Unit-III, C-7, 8, 9, Steel Town, Opp. Nova Petro, Moraiya, Tal-Sanand, City- Moraiya, Dist.- Ahmedabad - 382 213, Gujarat State, India (Ấn Độ).