



R_x

TICALIOS 90

(Ticagrelor 90 mg, Viên nén bao phim)

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

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất: Ticagrelor 90 mg.

Thành phần tá dược: Mannitol (Pearlitol 25C), Microcrystalline Cellulose (Avicel PH 101), Hydroxypropyl Cellulose (Klucel EF), Hydroxypropyl Cellulose (Klucel EXF), Croscarmellose Sodium (Ac-Di-Sol SD 711), Magnesium Stearate, Opadry 03B520240 Yellow*.

(* Thành phần của Opadry 03B520240 Yellow: HPMC 2910/Hypromellose, Titanium Dioxide, Macrogol/PEG, Talc, Iron Oxide Yellow).

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim

Mô tả: Viên nén bao phim màu vàng, hình tròn, hai mặt lõm, một mặt có chữ "L9", mặt còn lại trơn.

CHỈ ĐỊNH

Hội chứng mạch vành cấp

TICALIOS 90, dùng đồng thời với acetylsalicylic acid (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 (đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim không có ST chênh lên [non ST elevation Myocardial Infarction - NSTEMI], hoặc nhồi máu cơ tim có ST chênh lên [ST elevation Myocardial Infarction - STEMI]; gồm bệnh nhân được điều trị nội khoa, và bệnh nhân được can thiệp mạch vành qua da (percutaneous coronary intervention - PCI) hoặc phẫu thuật bắc cầu mạch vành (coronary artery by-pass grafting - CABG).

Các thông tin khác, xin tham khảo phần *Đặc tính dược lực học*.

Đột quỵ do thiếu máu cục bộ cấp tính hoặc cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua (TIA)

TICALIOS 90 được chỉ định để giảm nguy cơ đột quỵ ở những bệnh nhân bị đột quỵ do thiếu máu cục bộ cấp tính (Thang điểm Đột quỵ NIH ≤ 5) hoặc có nguy cơ cao bị cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua (TIA) (xem phần *Đặc tính dược lực học*).

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng

Hội chứng mạch vành cấp

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

Ch

Bệnh nhân dùng TICALIOS 90 cũng nên uống ASA hằng ngày, trừ khi có chống chỉ định cụ thể. Sau một liều khởi đầu với ASA, nên dùng TICALIOS 90 cùng với liều duy trì 75 – 100 mg ASA (xem phần *Đặc tính dược lực học*).

Khuyến cáo điều trị lên đến 12 tháng trừ khi có chỉ định lâm sàng ngưng dùng TICALIOS 90 (xem phần *Đặc tính dược lực học*). Kinh nghiệm điều trị sau 12 tháng còn giới hạn.

Ở bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp, việc ngừng sớm bất kỳ liệu pháp chống kết tập tiểu cầu nào, kể cả TICALIOS 90, có thể gây tăng nguy cơ tử vong tim mạch, hoặc nhồi máu cơ tim do bệnh lý tiềm ẩn của bệnh nhân. Do đó, nên tránh ngưng điều trị sớm.

Nên tránh quên dùng thuốc khi điều trị. Bệnh nhân quên 1 liều TICALIOS 90 nên dùng chỉ 1 viên 90 mg (liều kế tiếp) vào đúng giờ thông lệ.

Bệnh nhân đã được điều trị với clopidogrel có thể chuyển thẳng sang dùng TICALIOS 90 nếu cần thiết (xem phần *Đặc tính dược lực học*). Chuyển từ prasugrel sang dùng TICALIOS 90 chưa được nghiên cứu.

Có thể cân nhắc ngừng dùng ASA sau 3 tháng ở những bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp đã được can thiệp mạch vành qua da (PCI) và có tăng nguy cơ xuất huyết. Trong trường hợp đó, nên tiếp tục dùng ticagrelor như liệu pháp kháng tiểu cầu đơn trong 9 tháng (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Đột quỵ do thiếu máu cục bộ cấp tính hoặc cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua (TIA)

Khởi đầu điều trị với liều nạp 180 mg TICALIOS 90 và sau đó tiếp tục với liều 90 mg x 2 lần mỗi ngày trong tối đa 30 ngày.

Hiệu quả điều trị tích lũy sớm trong quá trình điều trị (xem phần *Đặc tính dược lực học*).

Sử dụng TICALIOS 90 với liều nạp aspirin (300 đến 325 mg) và liều duy trì hằng ngày của aspirin là 75 đến 100 mg (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và *Đặc tính dược lực học*).

Các nhóm dân số đặc biệt

Người cao tuổi

Khoảng một nửa số bệnh nhân trong các nghiên cứu PLATO và THALES có độ tuổi ≥ 65 tuổi và khoảng 15% ở độ tuổi ≥ 75 tuổi. Không có sự khác biệt về độ an toàn và hiệu quả giữa bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ hơn. Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi (xem phần *Đặc tính dược động học*).

Bệnh nhân suy thận

Bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối đang lọc máu

Các nghiên cứu về hiệu quả và độ an toàn trên lâm sàng của ticagrelor đã không tuyển chọn các bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) đang lọc máu. Ở những bệnh nhân ESRD được duy trì bằng thẩm phân máu ngắt quãng, không có sự khác biệt có ý nghĩa về mặt lâm sàng về nồng độ ticagrelor, chất chuyển hóa của nó và sự ức chế tiểu cầu tương tự như những gì đã ghi nhận ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường (xem phần *Đặc tính dược lực học*). Vẫn chưa rõ liệu các nồng độ này có dẫn đến hiệu quả và độ an toàn tương tự ở bệnh nhân ESRD đang lọc máu như đã ghi nhận ở các nghiên cứu PLATO, PEGASUS và THALES hay không.

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.

TICALIOS 90 có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Đối với bệnh nhân không thể nuốt nguyên viên thuốc, có thể nghiền viên TICALIOS 90 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.

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 xuất huyết do bệnh lý.
- Tiền sử bị xuất huyết nội sọ (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).
- Suy gan nặng (xem phần *Cách dùng, liều dùng, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính dược động học*).
- 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 phơi nhiễm với ticagrelor (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Nguy cơ xuất huyết

Nên cân bằng việc sử dụng ticagrelor ở bệnh nhân đã biết bị tăng nguy cơ xuất huyết 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*). 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 xuất huyết (ví dụ do chấn thương gần đây, phẫu thuật gần đây, rối loạn đông máu, đang hoặc vừa bị xuất huyết đường tiêu hóa) hoặc bệnh nhân có tăng nguy cơ chấn thương. Ticagrelor chống chỉ định ở bệnh nhân đang bị xuất huyết do bệnh lý, có tiền sử xuất huyết nội sọ, và bệnh nhân suy gan vừa đến nặng (xem phần *Chống chỉ định*).
- Bệnh nhân dùng chung các thuốc làm tăng nguy cơ xuất huyết (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.

Trong hai nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng (TICO và TWILIGHT) ở bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp đã được can thiệp mạch vành qua da (PCI) với stent phủ thuốc, ngưng dùng ASA sau 3 tháng điều trị với liệu pháp kháng tiểu cầu kép bằng ticagrelor và ASA (DAPT), và tiếp tục dùng ticagrelor như liệu pháp kháng tiểu cầu đơn (SAPT) trong 9 và 12 tháng tương ứng đã cho thấy giảm nguy cơ xuất huyết mà không quan sát thấy tăng nguy cơ của các biến cố tim mạch nặng (MACE) so với tiếp

tục dùng DAPT. Quyết định ngưng dùng ASA sau 3 tháng và tiếp tục dùng ticagrelor như liệu pháp kháng tiểu cầu đơn trong 9 tháng ở những bệnh nhân có tăng nguy cơ xuất huyết nên dựa trên đánh giá lâm sàng xem xét về nguy cơ biến cố xuất huyết so với nguy cơ biến cố huyết khối (xem phần *Cách dùng, liều dùng*).

Truyền tiểu cầu không làm đảo ngược tác dụng kháng tiểu cầu của ticagrelor ở người tình nguyện khỏe mạnh và không có khuynh hướng có lợi ích trên lâm sàng ở bệnh nhân bị xuất huyết. Việc 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 xuất huyết trên lâm sàng (xem phần *Tương tác, tương tự 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 xuất huyết có thể dùng lại ticagrelor.

Bệnh nhân đã điều trị đột quỵ do thiếu máu cục bộ cấp tính hoặc TIA

Những bệnh nhân có thang điểm NIHSS > 5 và bệnh nhân đang dùng thuốc tan huyết khối được loại ra khỏi nghiên cứu THALES và không khuyến cáo sử dụng ticagrelor ở những bệnh nhân này.

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 mạch vành (CABG), ticagrelor gây xuất huyết nhiều hơn clopidogrel khi ngưng điều trị 1 ngày trước khi phẫu thuật nhưng có cùng tỷ lệ gây xuất huyết 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 trước đây bị đột quỵ do thiếu máu cục bộ

Bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp (ACS) 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 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 (xem phần *Cách dùng, liều 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 *Cách dùng, liều dùng* và *Đặc tính dược động học*).

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

Dựa vào theo dõi điện tâm đồ Holter cho thấy tăng tần số ở hầu hết các trường hợp ngưng thất không triệu chứng trong quá trình điều trị bằng thuốc ticagrelor so với clopidogrel. 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 ngắt 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 (xem phần *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 có hại 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 beta, 33% ca dùng thuốc chẹn kênh calci diltiazem và verapamil, và 4% ca dùng digoxin) (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

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 ngất 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 mắc hội chứng mạch vành cấp (ACS), trong đó thiếu máu cơ tim cục bộ 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 như tình trạng lâm sàng của bệnh nhân và các thuốc sử dụng đồng thời trước khi điều chỉnh điều trị.

Khó thở

Trong các nghiên cứu lâm sàng, có khoảng 14% số bệnh nhân đã điều trị ticagrelor bị khó thở trong nghiên cứu PLATO và PEGASUS. Khó thở thường ở mức độ nhẹ đến trung bình và tự hồi phục trong quá trình điều trị tiếp tục nhưng đã dẫn đến ngưng thuốc ở bệnh nhân trong các nghiên cứu với tỷ lệ lần lượt là 0,9% (PLATO), 1,0% (THALES), và 4,3% (PEGASUS).

Khó thở đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị bằng ticagrelor. 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. 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 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 huyết trong quá trình điều trị với ticagrelor (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). 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.

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. Triệu chứng đặc trưng là giảm tiểu cầu, thiếu máu tan huyết vi mạch, có liên quan đến các bất thường về hệ thần kinh, rối loạn chức năng thận hoặc sốt. TTP có khả năng gây tử vong, cần có biện pháp điều trị kịp thời bao gồm kỹ thuật thay thế huyết tương.

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 (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 *Đặc tính dược 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 ngưng điều trị.

Natri

Thuốc TICALIOS 90 chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) trong mỗi liều, về cơ bản là được xem là “không chứa natri”.

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 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 súc 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/ 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 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 súc vật.

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

Ticagrelor không có ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể 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 các triệu chứng này nên cẩn thận khi lái xe hay vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Ticagrelor cơ bản là một cơ chất của enzyme CYP3A4 và ức chế yếu CYP3A4. Ticagrelor cũng là 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 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, nefazodone, ritonavir và atazanavir) được cho là có tác động tương tự và do đó chống chỉ định sử dụng đồng thời các chất ức chế mạnh CYP3A4 với ticagrelor (xem phần *Chống chỉ định*).
- Các chất ức chế vừa CYP3A4 – Dùng đồng thời diltiazem với ticagrelor làm tăng 69% C_{max} và 2,7 lần AUC của ticagrelor và làm giảm 38% C_{max} và không thay đổi AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính. Ticagrelor không ảnh hưởng đến nồng độ diltiazem trong huyết tương. Các chất ức chế vừa phải CYP3A4 khác (ví dụ amprenavir, aprepitant, erythromycin và fluconazole) 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 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, 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 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 hội chứng mạch vành cấp (ACS) đang được điều trị với morphin có thể làm giảm hoặc trì hoãn nồng độ tiếp xúc với các chất ức chế P2Y₁₂ bao gồm ticagrelor và chất chuyển hóa có hoạt tính dạng uống (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 hội chứng mạch vành cấp (ACS) đang 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 cũng 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% cá 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 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 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 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 thuốc 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 beta, thuốc ức chế men chuyển angiotensin và thuốc ức chế thụ thể angiotensin khi cần dùng chung dài hạn và cũng được phối hợp với heparin, heparin trọng lượng phân tử thấp và chất ức chế GpIIb/IIIa tiêm tĩnh mạch dùng ngắn hạn (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 xuất huyết 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 gia tăng nguy cơ xuất huyết.

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.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt sơ lược độ an toàn

Độ an toàn của ticagrelor đã được đánh giá trên hơn 58.000 bệnh nhân tham gia nghiên cứu (xem phần *Đặc tính dược lực học*).

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 thuần (16,1% trong nhóm dùng ticagrelor 60 mg kết hợp với ASA, so với 8,5% ở nhóm chỉ dùng ASA đơn thuần). Báo cáo phản ứng ngoại ý thường gặp nhất ở bệnh nhân điều trị bằng ticagrelor là xuất huyết 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 biết (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 biết
<i>U lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả các nang và polyp)</i>			Xuất huyết tại khối u ^a	
<i>Rối loạn hệ máu và bạch huyết</i>	Rối loạn xuất huyết ^b			Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối ^c
<i>Rối loạn hệ miễn dịch</i>			Quá mẫn cảm bao gồm phù mạch ^c	
<i>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</i>	Tăng acid uric máu ^d	Bệnh gút/Viêm khớp do gút		
<i>Rối loạn tâm thần</i>			Lú lẫn	
<i>Rối loạn hệ thần kinh</i>		Chóng mặt, ngất, đau đầu	Xuất huyết nội sọ ^{ea}	
<i>Rối loạn mắt</i>			Xuất huyết mắt ^e	
<i>Rối loạn tai và tiền đình, ốc tai</i>		Chóng mặt	Xuất huyết tai	
<i>Rối loạn tim</i>				Nhịp chậm, block nhĩ thất ^c
<i>Rối loạn vận mạch</i>		Huyết áp thấp		
<i>Rối loạn hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất</i>	Khó thở	Chảy máu hệ hô hấp ^f		
<i>Rối loạn tiêu hóa</i>		Xuất huyết hệ tiêu hóa ^g , tiêu chảy, buồn nôn, khó tiêu, táo bón	Xuất huyết sau phúc mạc	
<i>Rối loạn da và mô dưới da</i>		Xuất huyết dưới da hoặc trong da ^h , ngứa, ban.		
<i>Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết</i>			Xuất huyết tại cơ ⁱ	
<i>Rối loạn thận và đường niệu</i>		Xuất huyết đường niệu ^j		
<i>Rối loạn hệ sinh sản và vú</i>			Xuất huyết hệ sinh sản ^k	
<i>Thông số xét nghiệm cận lâm sàng</i>		Tăng creatinine máu ^d		
<i>Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng sau khi làm thủ thuật</i>		Xuất huyết sau thủ thuật, xuất huyết 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 cầm máu, 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 so từ mức chuẩn bên dưới hoặc trong phạm vi tham chiếu. Tăng creatinine >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 như chảy máu nước răng, xuất huyết 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 (PLATO)

	Ticagrelor (%/năm) N = 9235	Clopidogrel (%/năm) N = 9186	Giá trị P*
Tổng tỷ lệ xuất huyết nặng trong nghiên cứu PLATO	11,6	11,2	0,4336
Xuất huyết nặng gây tử vong/đe dọa tính mạng trong nghiên cứu PLATO	5,8	5,8	0,6988
Xuất huyết nặng trên phân nhóm không phẫu thuật bắc cầu mạch vành trong nghiên cứu PLATO	4,5	3,8	0,0264
Xuất huyết nặng trên phân nhóm không can thiệp trong nghiên cứu PLATO	3,1	2,3	0,0058
Tổng tỷ lệ xuất huyết nặng và nhẹ trong nghiên cứu PLATO	16,1	14,6	0,0084
Xuất huyết nặng và nhẹ trên phân nhóm không can thiệp trong nghiên cứu PLATO	5,9	4,3	< 0,0001
Xuất huyết nặng theo phân độ TIMI	7,9	7,7	0,5669
Xuất huyết nặng và nhẹ theo phân độ TIMI	11,4	10,9	0,3272

Định nghĩa các loại xuất huyết:

Xuất huyết nặng gây tử vong/đe dọa tính mạng: Biểu hiện trên lâm sàng rõ ràng với việc giảm > 50 g/L 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 bị sốc giảm thể tích máu hoặc hạ 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 được truyền 2 – 3 đơn vị hồng cầu vào máu; hoặc không có khả năng hoạt động.

Xuất huyết nhẹ: Cần phải có sự can thiệp y tế để ngừng hoặc 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 thoáng thiếu máu não, tất cả đều không dự đoán được xuất huyết nặng trên phân nhóm không can thiệp hoặc tổng dân số tham gia vào nghiên cứu PLATO. Do vậy, không xác định được nguy cơ xuất huyết trên bất kỳ phân nhóm nào.

Xuất huyết trên phân nhóm có phẫu thuật bắc cầu mạch vành:

Trong nghiên cứu PLATO, 42% trong 1.584 bệnh nhân (12% dân số nghiên cứu) phẫu thuật bắc cầu mạch vành bị xuất huyết nặng gây tử vong/đe dọa tính mạng nhưng không khác biệt giữa hai nhóm điều trị. Ở mỗi nhóm, 6 bệnh nhân phẫu thuật bắc cầu mạch vành (CABG) bị tử vong do xuất huyết (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Xuất huyết trên phân nhóm không phẫu thuật bắc cầu mạch vành và phân nhóm không can thiệp:

Ticagrelor và clopidogrel không khác biệt nhau về xuất huyết nặng gây tử vong/đe dọa tính mạng trên phân nhóm không phẫu thuật bắc cầu mạch vành trong nghiên cứu PLATO, nhưng trong so sánh xuất huyết nặng theo định nghĩa của PLATO, xuất huyết nặng theo phân độ TIMI và tổng số 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 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 (PEGASUS)

	Ticagrelor 60 mg, 2 lần mỗi ngày + ASA N = 6958		ASA đơn trị liệu N = 6996	
Tiêu chí chính an toàn	KM%	Tỷ số rủi ro (95% CI)	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 tràn 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: Tồn 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 mỗi ngày xảy ra cao hơn so với việc dùng ASA đơn thuần. 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 thuần. 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 thuần. 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 hoặc nhẹ theo PLATO (xem Bảng 3). Ngừng điều trị do xuất huyết cho thấy phổ biến hơn ở nhóm ticagrelor 60 mg so với nhóm điều trị ASA đơn thuần (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.

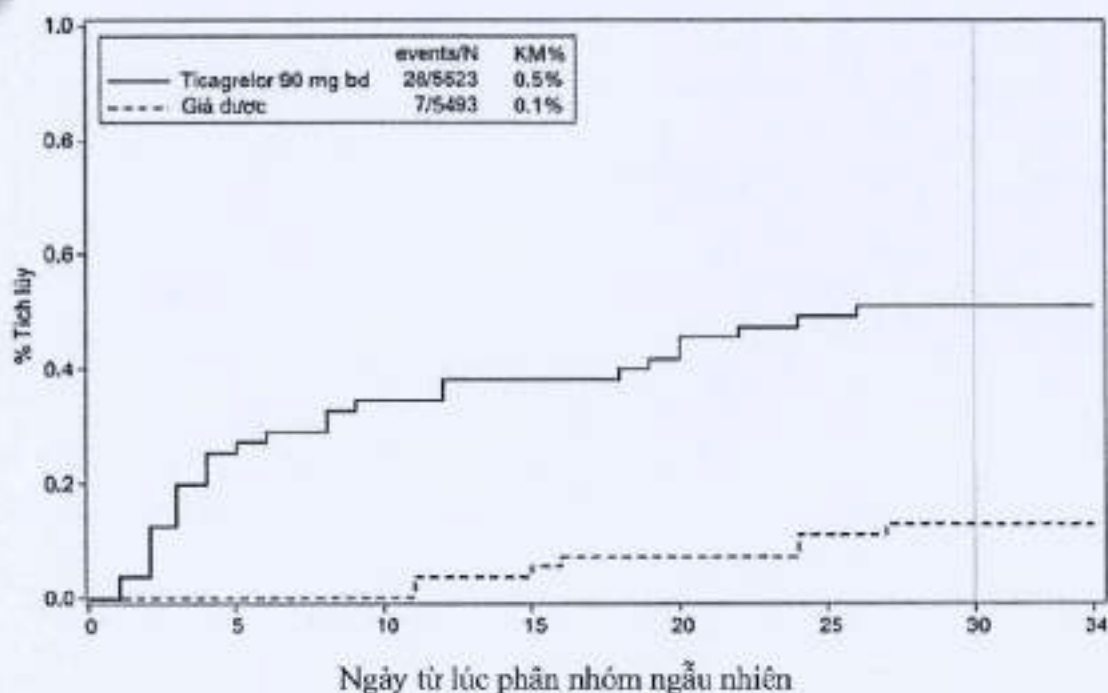
Dữ liệu xuất huyết của ticagrelor 60 mg là nhất quán trên nhiều phân nhóm được xác định trước (ví dụ như theo độ tuổi, giới tính, trọng lượng, chủng tộc, vùng địa lý, bệnh sẵn có, thuốc điều trị đồng thời và hồ sơ y khoa) đối với xuất huyết nặng theo TIMI, xuất huyết nặng hoặc nhẹ theo TIMI và xuất huyết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

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

Xuất huyết trong nghiên cứu THALES (Giám nguy cơ đột quỵ ở những bệnh nhân bị đột quỵ do thiếu máu cục bộ cấp tính hoặc TIA)

Đường cong Kaplan-Meier về diễn biến thời gian của các biến cố xuất huyết nặng theo GUSTO được trình bày trong Biểu đồ 1.

Biểu đồ 1 – Diễn biến thời gian của các biến cố xuất huyết theo GUSTO



Số bệnh nhân có nguy cơ

T	5523	5495	5471	5467	5463	5457	5456	1146
P	5493	5486	5464	5459	5454	5451	5450	1216

KM%: phần trăm Kaplan-Meier được đánh giá ở Ngày 30; T = Ticagrelor, P = giả dược; N = số lượng bệnh nhân.

Xuất huyết nặng theo GUSTO: Bất kỳ trường hợp nào sau đây: xuất huyết gây tử vong, xuất huyết nội sọ (không bao gồm các biến đổi xuất huyết không triệu chứng của nhồi máu não do thiếu máu cục bộ, và ngoại trừ xuất huyết mạch máu nhỏ < 10 mm chỉ hiển thị trên hình ảnh chụp cộng hưởng từ gradient-echo), xuất huyết gây tổn thương huyết động cần can thiệp (ví dụ: huyết áp tâm thu < 90 mm Hg cần truyền máu hoặc thể dịch, hoặc thuốc vận mạch/hỗ trợ co bóp hoặc phẫu thuật can thiệp).

Xuất huyết nội sọ và xuất huyết gây tử vong trong nghiên cứu THALES: Có tổng số 21 trường hợp xuất huyết nội sọ (ICHs) đối với nhóm ticagrelor và 6 trường hợp ICHs đối với nhóm giả được. Xuất huyết gây tử vong, hầu hết là ICH, xảy ra ở 11 trường hợp ở nhóm ticagrelor và 2 trường hợp ở nhóm giả được.

Nhịp tim chậm

Trong phân nhóm nghiên cứu Holter có khoảng 3.000 bệnh nhân của nghiên cứu PLATO, bệnh nhân ở nhóm ticagrelor (6,0%) bị ngưng thất nhiều hơn so với nhóm clopidogrel (3,5%) trong giai đoạn cấp tính; chiếm tỷ lệ lần lượt là 2,2% và 1,6% sau 1 tháng. Nghiên cứu PLATO, PEGASUS và THALES đã loại trừ những bệnh nhân bị tăng nguy cơ các biến cố nhịp tim chậm (ví dụ: bệnh nhân bị hội chứng nút xoang bệnh lý, block nhĩ thất độ 2 hoặc độ 3 hoặc ngắt liên quan đến nhịp tim chậm và không được hỗ trợ bằng máy tạo nhịp tim).

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 (AEs) khó thở (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 giai đoạn đơn lẻ sớm ngay khi bắt đầu điều trị.

So với clopidogrel, bệnh nhân bị hen suyễn/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 dân số bệnh nhân trong nghiên cứu PLATO. Cần thận trọng khi sử dụng ticagrelor trên những bệnh nhân có tiền sử bị hen suyễn 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 suyễn, 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 dùng ticagrelor 60 mg, 2 lần mỗi ngày và trên khoảng 5,5% bệnh nhân dùng ASA đơn thuần. Trong nghiên cứu PLATO, đa số các báo cáo khó thở là mức độ nhẹ đến trung bình (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Thường xảy ra ở bệnh nhân lớn tuổi và thường xuyên bị khó thở, bị COPD hoặc hen.

mạnh trong phòng thí nghiệm và *khó thở*). Tuy nhiên, mối liên hệ giữa các 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 > 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 ngừng dùng ticagrelor chưa đủ 96 giờ trước khi tiến hành phẫu thuật.

Dữ liệu về chuyển đổi thuốc

Việc chuyển từ clopidogrel sang dùng ticagrelor làm tăng 26,4% sự ức chế kết tập tiểu cầu (IPA) và chuyển từ ticagrelor sang dùng clopidogrel làm giảm 24,5% sự ức chế kết tập tiểu cầu (IPA). Bệnh nhân có thể chuyển từ clopidogrel sang dùng ticagrelor mà không bị gián đoạn hiệu quả kháng tiểu cầu (xem phần *Cách dùng, liều dùng*).

Hiệu quả và an toàn trên lâm sàng

Nghiên cứu PLATO được thực hiện trên 18.624 bệnh nhân có triệu chứng 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) (xem phần *Chỉ định*).

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 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 duy trì ổn 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 *Cách dùng, liều 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 2 và Bảng 4).

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 liệu pháp 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 bố ngẫu nhiên bệnh nhân vào nghiên cứu (xâm lấn hoặc dùng thuốc).

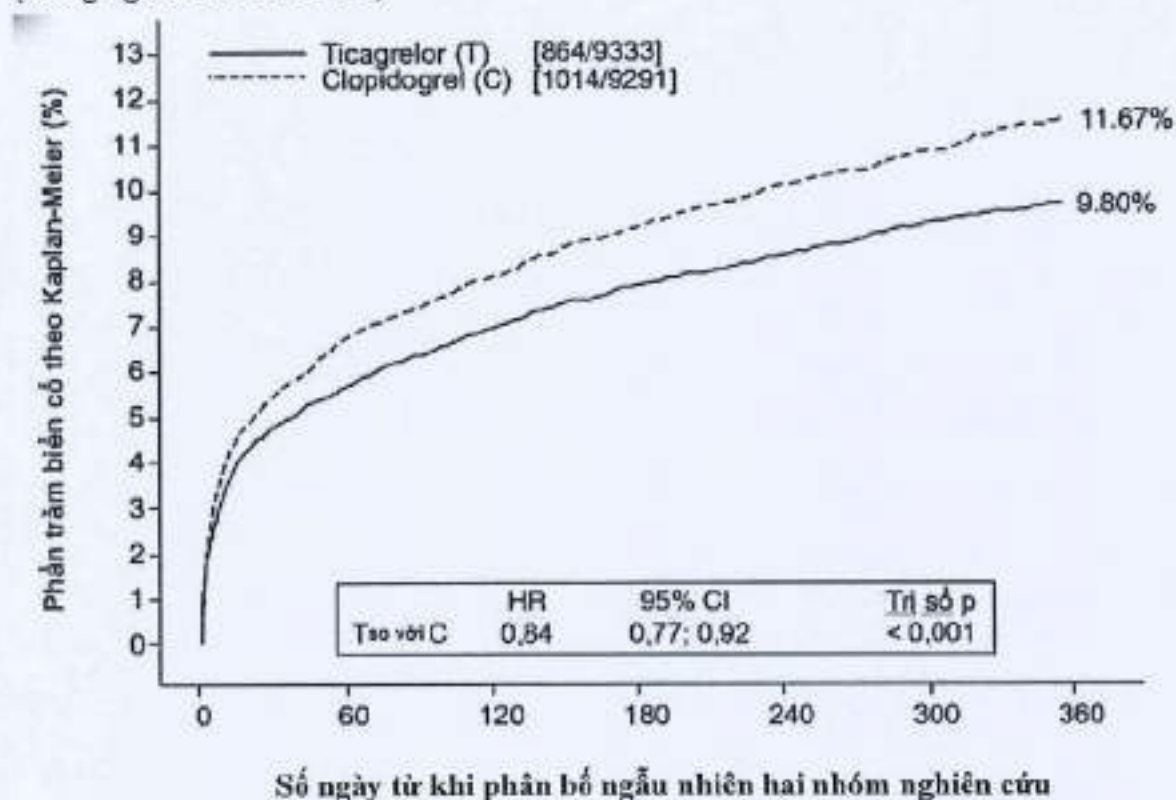
Đã ghi nhận có sự tương tác điều trị không đáng kể với vùng nghiên cứu mà tỷ số rủi ro (HR – Hazard Ratio) trên tiêu chí chính có lợi trên nhóm dùng ticagrelor ở hầu hết các vùng nghiên cứu nhưng lại

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 *Cách dùng, liều dùng và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Biểu đồ 2 trình bày đánh giá nguy cơ xảy ra biến cố đầu tiên trên tiêu chí gộp chung về hiệu quả điều trị.

Biểu đồ 2 – Thời gian cho đến khi xảy ra tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim và đột quỵ đầu tiên (trong nghiên cứu PLATO)



N	Nguy cơ						
T	9333	8628	8460	8219	6743	5161	4147
C	9291	8521	8362	8124	6650	5096	4074

Ticagrelor làm giảm tần suất tiêu chí gộp chung chính (primary composite endpoint) so với clopidogrel ở cả nhóm bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định (UA) / nhồi máu cơ tim không có ST chênh lên (NSTEMI) và nhồi máu cơ tim có ST chênh lên (STEMI) (Bảng 4).

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

Biến cố	Ticagrelor (% bệnh nhân có biến cố) N = 9.333	Clopidogrel (% bệnh nhân có biến cố) N = 9.291	ARR ^a (%/năm)	RRR ^a (%) (95% CI)	P
Tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim (ngoại trừ nhồi máu cơ tim im lặng) hoặc đột quy	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 ^a
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 im lặng) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5; 25)	0,0045
Đột quy	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 im lặng) hoặc đột quy	9,7	11,5	2,1	16 (8; 23)	0,0001
Tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim, đột quy, thiếu máu cục bộ tái phát nặng, thiếu máu cục bộ tái phát, cơn thiếu máu não thoáng qua, hoặc các biến cố do huyết khối động mạch khác ^c	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 ^a
Huyết khối trong khung nong/giá đỡ (stent)	1,2	1,7	0,6	32 (8; 49)	0,0123 ^a

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

^bngoại trừ nhồi máu cơ tim im lặng.

^cSTI = thiếu máu cục bộ tái phát nặng; RI = thiếu máu cục bộ tái phát; TIA = cơn thiếu máu não thoáng qua; ATE = biến cố do huyết khối động mạch. Tổng số ca nhồi máu cơ tim bao gồm cả nhồi máu cơ tim im lặng vào ngày xảy ra biến cố và ngày phát hiện bệnh.

^dGiá trị có ý nghĩa không đáng kể; tất cả các giá trị khác đều đạt ý nghĩa thống kê xác định bằng phép kiểm theo bậc.

Phân nhóm có theo dõi điện tâm đồ liên tục 24 giờ (Holter)

Nhằm khảo sát tần suất ngưng thất và loạn nhịp tim trong nghiên cứu PLATO, các nhà nghiên cứu đã tiến hành theo dõi điện tâm đồ liên tục 24 giờ (Holter) trên một phân nhóm gần 3000 bệnh nhân, trong đó có khoảng 2000 bệnh nhân được ghi nhận ở cả giai đoạn cấp của hội chứng mạch vành cấp và sau 1 tháng. Biến số quan tâm đầu tiên là tần suất ngưng thất ≥ 3 giây. Nhiều bệnh nhân bị ngưng thất khi sử dụng ticagrelor (6%) hơn so với dùng clopidogrel (3,5%) trong giai đoạn cấp và 2,2% ở nhóm dùng ticagrelor so với 1,6% dùng clopidogrel sau 1 tháng (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% 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 không xuất hiện sau 1 tháng; lần lượt là 2% so với 2,1% trên bệnh nhân sử dụng ticagrelor có và không có tiền sử

suy tim sung huyết, 3,8% so với 1,4% ở nhóm bệnh nhân dùng clopidogrel. Không có tác động không mong muốn trên lâm sàng quan sát sự mất cân bằng này (ngay cả việc đặt máy tạo nhịp) trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

Phân nhóm theo kiểu di truyền trong nghiên cứu PLATO

Phân tích kiểu gen của CYP2C19 và ABCB1 trên 10.285 bệnh nhân trong nghiên cứu PLATO cho thấy mối liên hệ giữa các nhóm kiểu gen với kết quả nghiên cứu. Sự vượt trội của ticagrelor so với clopidogrel trong việc giảm các biến cố tim mạch chính không bị ảnh hưởng đáng kể bởi kiểu gen CYP2C19 và ABCB1 của bệnh nhân. Tương tự như trên tổng bệnh nhân trong nghiên cứu PLATO, không có sự khác biệt giữa ticagrelor và clopidogrel trên tổng số ca xuất huyết nặng trong nghiên cứu PLATO, bất kể kiểu gen CYP2C19 hoặc ABCB1. Xuất huyết nặng trên phân nhóm bệnh nhân không có phẫu thuật bắc cầu mạch vành (non-CABG) trong nghiên cứu PLATO tăng khi dùng ticagrelor so với clopidogrel ở những bệnh nhân bị mất một hoặc nhiều hơn các alen chức năng quy định CYP2C19, nhưng lại tương tự như clopidogrel ở những bệnh nhân không bị mất alen chức năng.

Tiêu chí kết hợp về hiệu quả và an toàn

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

Đột quy do thiếu máu cục bộ cấp tính hoặc cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua (TIA)

THALES

Nghiên cứu THALES (NCT03354429) là một nghiên cứu nhóm song song, ngẫu nhiên, mù đôi, so sánh ticagrelor 90 mg hai lần mỗi ngày với giả dược trên 11.016 bệnh nhân đột quy do thiếu máu cục bộ cấp tính hoặc cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua (TIA). Biến cố nghiên cứu chính là sự xuất hiện đầu tiên của kết hợp giữa đột quy và tử vong trong vòng 30 ngày. Đột quy do thiếu máu cục bộ được đánh giá là một trong những biến cố nghiên cứu phụ.

Bệnh nhân đủ điều kiện tham gia là bệnh nhân ≥ 40 tuổi, bị đột quy thiếu máu cục bộ cấp tính không do tim mạch (thang điểm NIHSS ≤ 5) hoặc nguy cơ cao TIA (được định nghĩa theo thang điểm ABCD2 ≥ 6 hoặc hẹp xơ vữa động mạch một bên $\geq 50\%$ trong động mạch cảnh trong hoặc một động mạch nội sọ). Những bệnh nhân không đủ điều kiện tham gia nghiên cứu gồm bệnh nhân dùng thuốc tan huyết khối hoặc phẫu thuật cắt huyết khối trong vòng 24 giờ trước khi chia nhóm ngẫu nhiên.

Trong vòng 24 giờ kể từ khi khởi phát đột quy do thiếu máu cục bộ cấp tính hoặc TIA, bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên dùng ticagrelor (90 mg hai lần mỗi ngày, với liều tải ban đầu là 180 mg) hoặc giả dược trong 30 ngày, trên nền aspirin liều khởi đầu 300 – 325 mg sau đó 75 – 100 mg mỗi ngày. Thời gian điều trị trung bình là 31 ngày.

Ticagrelor vượt trội hơn giả dược trong việc giảm tỷ lệ biến cố chính (kết hợp đột quy và tử vong), tương ứng với giảm nguy cơ tương đối (RRR) 17% và giảm nguy cơ tuyệt đối (ARR) 1,1% (Bảng 5). Hiệu quả được thúc đẩy chủ yếu bởi sự giảm đáng kể đột quy của biến cố chính (19% RRR; 1,1% ARR).

Bảng 5 – Tần suất xảy ra biến cố kết hợp chính, các thành phần của biến cố kết hợp chính và biến cố phụ (THALES)

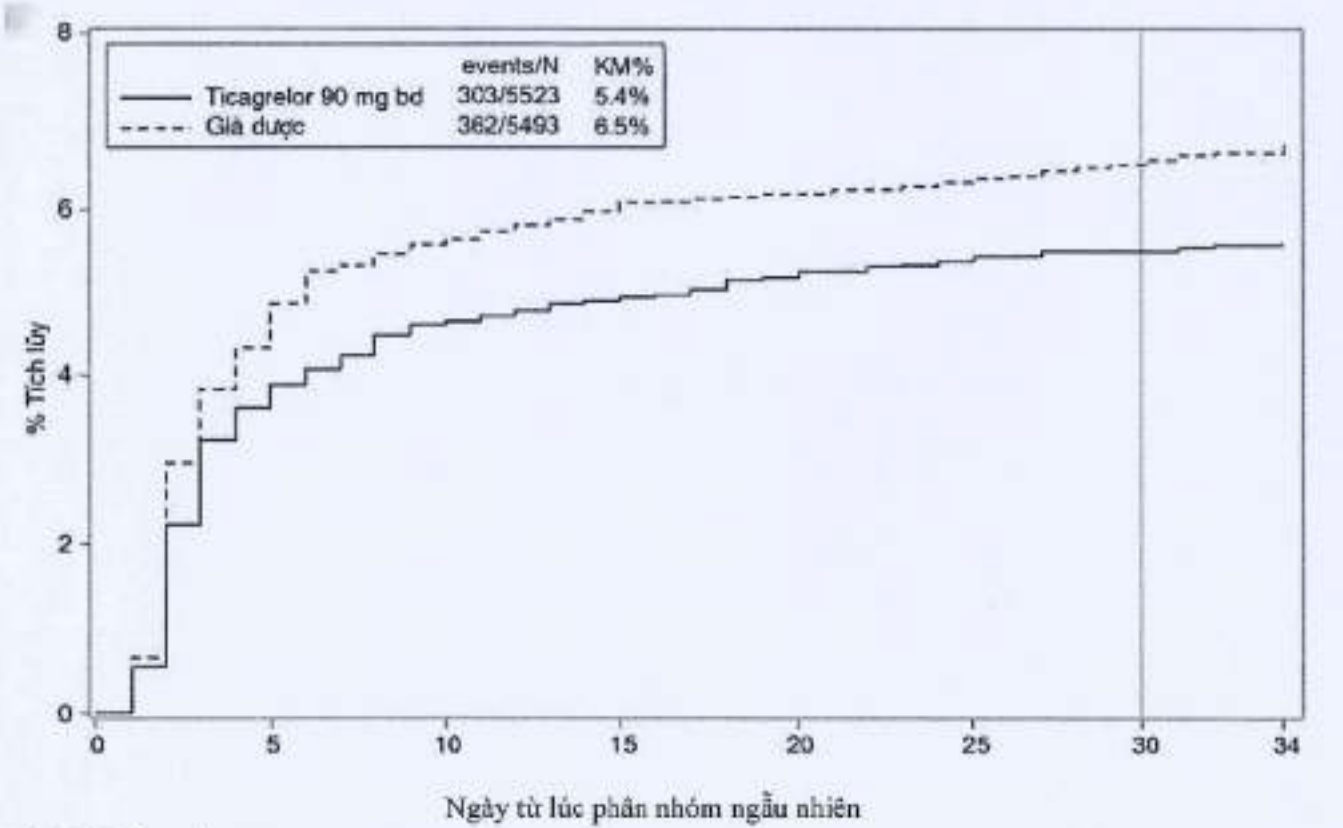
	Ticagrelor (N = 5523)		Giả dược (N = 5493)		HR (95% CI)	Giá trị p
	n (bệnh nhân gặp biến cố)	KM%	N (bệnh nhân gặp biến cố)	KM%		
Thời điểm gặp cơn đột quỵ đầu tiên hoặc tử vong	303	5,4%	362	6,5%	0,83 (0,71; 0,96)	0,015
Thời điểm gặp cơn đột quỵ đầu tiên*	284	5,1%	347	6,3%	0,81 (0,69; 0,95)	
Thời điểm tử vong*	36	0,6%	27	0,5%	1,33 (0,81; 2,19)	
Biến cố phụ/bổ sung						
Thời điểm gặp cơn đột quỵ do thiếu máu cục bộ đầu tiên	276	5,0%	345	6,2%	0,79 (0,68; 0,93)	0,004

CI = Khoảng tin cậy; HR = Tỷ số rủi ro; KM = Phần trăm Kaplan-Meier được tính ở 30 ngày; N = Số bệnh nhân

*Số lượng bệnh nhân gặp biến cố. Ở lần đầu tiên bị đột quỵ, bệnh nhân tử vong được khám nghiệm tại thời điểm chết.

Đường cong Kaplan-Meier (Biểu đồ 3) cho thấy sự xuất hiện đầu tiên của biến cố kết hợp chính đột quỵ và tử vong.

Biểu đồ 3 – Lần đầu xuất hiện đột quỵ hoặc tử vong (THALES)



Số bệnh nhân có nguy cơ

T	5523	5314	5257	5241	5227	5215	5209	1091
P	5493	5253	5181	5159	5146	5138	5126	1135

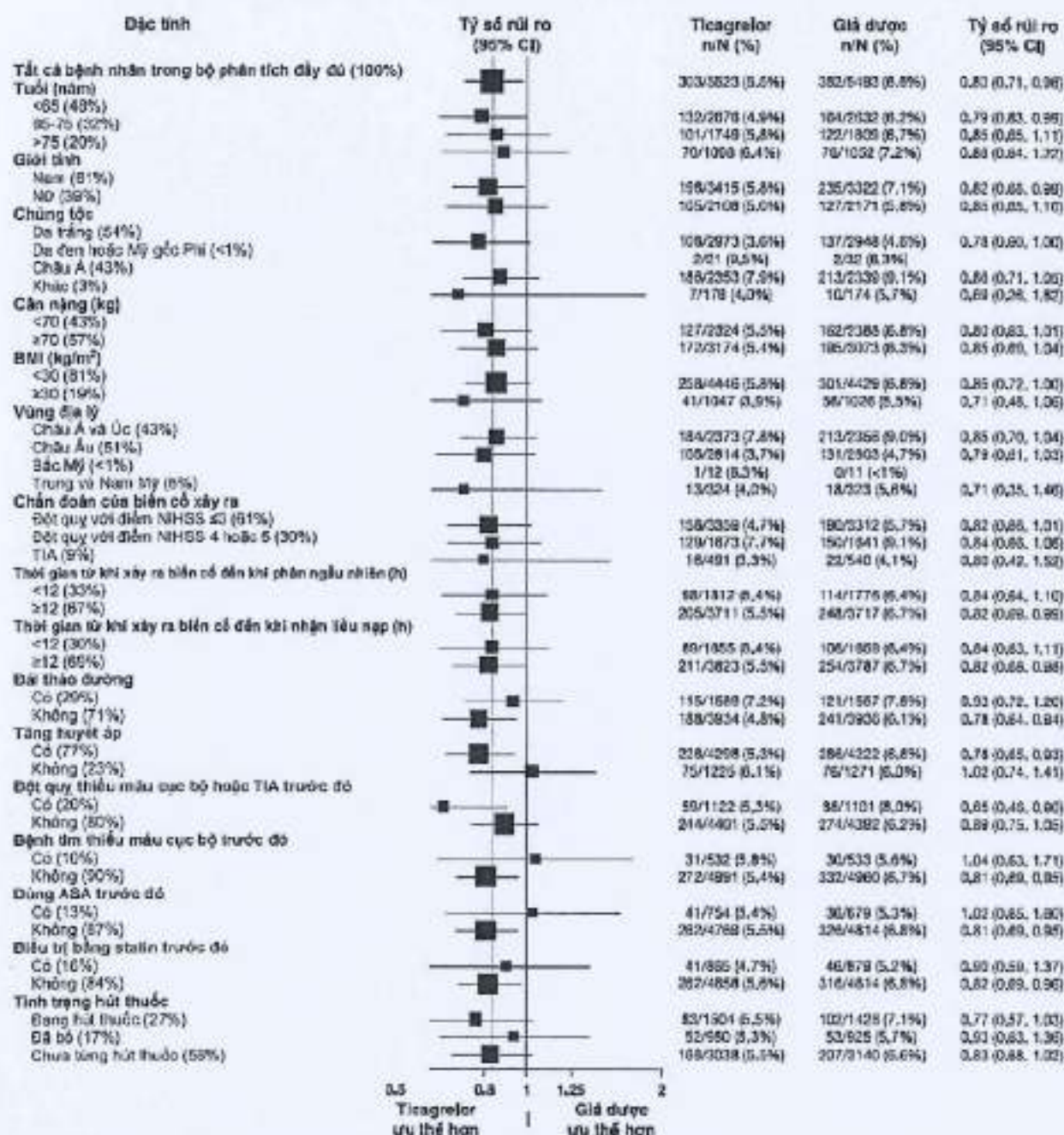
KM%: Tỷ lệ phần trăm Kaplan-Meier được đánh giá ở Ngày 30; T = Ticagrelor; P = giả dược; N = Số bệnh nhân

Hiệu quả điều trị của ticagrelor đối với đột quỵ và tử vong được tích lũy trong 10 ngày đầu tiên và duy trì trong 30 ngày.

Mặc dù không được nghiên cứu, điều này cho thấy rằng việc điều trị ngắn hơn có thể mang lại lợi ích tương tự và giảm nguy cơ xuất huyết.

Hiệu quả điều trị của ticagrelor nhìn chung tương tự giữa các phân nhóm đã xác định trước (Biểu đồ 4).

Biểu đồ 4 – Phân tích phân nhóm của ticagrelor 90 mg (THALES)



Lưu ý: Biểu đồ trên trình bày các hiệu quả trong các phân nhóm khác nhau, tất cả đều là các đặc tính cơ bản và đã được xác định từ trước. Giới hạn tin cậy 95% được hiển thị không tính đến có bao nhiêu phép so sánh đã được thực hiện, cũng như không phản ánh ảnh hưởng của một yếu tố đặc tính sau khi điều chỉnh tất cả các yếu tố khác. Tính đồng nhất hoặc không đồng nhất biểu kiến giữa các nhóm đã không được diễn giải quá mức (over-interpreted).

Ở ngày 30, có sự giảm tuyệt đối 1,2% (95% CI: -2,1%; -0,3%) về tỷ lệ đột quy và tử vong không do xuất huyết (ngoại trừ xuất huyết gây tử vong) có lợi cho ticagrelor (294 trường hợp: 5,3%) so với giả được (359 sự kiện: 6,5%) trong dân số phân bố ngẫu nhiên ban đầu. Trong cùng một dân số, có tăng tuyệt đối 0,4% (95% CI: 0,2%; 0,6%) về tỷ lệ xuất huyết nặng theo GUSTO bất lợi cho ticagrelor (28 biến cố: 0,5%) so với giả được (7 biến cố: 0,1%).

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 hai lần mỗi ngày tùy theo cân nặng. Ticagrelor gây ức chế tiểu cầu trung vị 35% trước khi uống thuốc (pre-dose) và 56% sau khi uống 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 Thuốc Châu Âu đã miễn trừ việc bắt buộc nộp các kết quả nghiên cứu về ticagrelor trên tất cả các phân nhóm trẻ em trong chỉ định được phê duyệt (xem *Cách dùng, liều dùng* và *Đặc tính dược động học*).

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 90 mg ticagrelor lúc đói, nồng độ đỉnh C_{max} đạt 529 ng/ml và diện tích dưới đường cong AUC là 3.451 ng*giờ/ml. Tỷ lệ chuyển hóa là 0,28 đối với nồng độ đỉnh C_{max} và 0,42 đối với diện tích dưới đường cong AUC.

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

Ticagrelor dưới dạng viên bị nghiền rồi phân tán trong nước, được uống hoặc dùng qua ống thông dạ dày, có sinh khả dụng có thể so sánh được với dạng viên nguyên vẹn về các chỉ số AUC và C_{max} của ticagrelor và các chất chuyển hóa có hoạt tính. Nồng độ khởi đầu (0,5 và 1 giờ sau khi uống) của viên bị nghiền rồi phân tán trong nước cao hơn so với viên nguyên vẹn, với số liệu về nồng độ hầu như giống hệt sau đó (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 P2Y₁₂ ADP của tiểu cầu. Thời gian và nồng độ tiếp xúc với chất chuyển hóa có hoạt tính bằng khoảng 30 – 40% thời gian và nồng độ tiếp xúc với ticagrelor.

Thải trừ

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

Các nhóm dân số đặc biệt

Người cao tuổi

Quan sát thấy nồng độ và thời gian tiếp xúc với ticagrelor (khoảng 25% đối với cả C_{max} và AUC) và chất chuyển hóa có hoạt tính ở những bệnh nhân cao tuổi (≥ 75 tuổi) bị hội chứng mạch vành cấp cao hơn so với nhóm bệnh nhân trẻ hơn theo phân tích được động học trên các thử nghiệm. Sự khác biệt này không có ý nghĩa lâm sàng (xem phần *Cách dùng, liều dùng*).

Trẻ em

Dữ liệu trên trẻ em bị bệnh hồng cầu hình liềm còn hạn chế (xem phần *Cách dùng, liều dùng* và *Độc tính được lực học*).

Trong nghiên cứu HESTIA 3, bệnh nhi từ 2 tuổi đến dưới 18 tuổi có cân nặng ≥ 12 đến ≤ 24 kg, > 24 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 được 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 suy thận giai đoạn cuối có chạy thận nhân tạo, AUC và C_{max} của ticagrelor 90 mg dùng mỗi ngày khi chưa lọc máu cao hơn 38% và 51% so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Ghi nhận có sự gia tăng nồng độ tiếp xúc tương tự 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 thẩm tách.

Nồng độ tiếp xúc chất chuyển hóa có hoạt tính 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 mắc bệnh suy thận giai đoạn cuối và tương tự với bệnh nhân có chức năng thận bình thường (xem phần *Cách dùng, liều 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 dược 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 *Cách dùng, liều 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 dược lý trên lâm sàng, nồng độ và thời gian tiếp xúc (C_{max} và AUC) của ticagrelor ở bệnh nhân Nhật Bản cao hơn khoảng 40% (20% sau khi điều chỉnh trọng lượng cơ thể) so với người da trắng. 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.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 6 vỉ x 10 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản dưới 30°C.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

USV Private Limited

H-13, 16, 16A, 17, 18, 19, 20, 21 & E-22, OI DC, Mahatma Gandhi Udyog Nagar, Dabhel, Daman,
IN-396 210, Ấn Độ