https://trungtamthuoc.com/

Rx- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Ticagrelor Tablets 90mg

(Viên nén bao phim Ticagrelor 90mg)

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Thành phần hoạt chất: Ticagrelor.....90mg

Thành phần tá dược: Mannitol, cellulose vi tinh thể (PH101), natri starch glycolate (Type A), povidon (K-30), nước tinh khiết, magnesium stearate, Instacoat universal yellow A05G12546 (*thành phần: hypromellose 6cPs, polythylene glycol 400, talc, titanium dioxide, yellow iron oxide*).

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.

Mô tả: Viên nén bao phim màu vàng, tròn, hai mặt lồi, dập chữ "F37" ở một mặt, mặt còn lại trơn.

CHỈ ĐỊNH

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

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều lượng

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 hai lần mỗi ngày.

Bệnh nhân dùng ticagrelor cũng nên uống ASA hằng ngày, trừ khi có chống chỉ định cụ thể. Sau một liều khởi đầu với ASA, nên dùng ticagrelor 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 ticagrelor (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 ticagrelor, 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 ticagrelor 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 ticagrelor nếu cần thiết (xem phần *Đặc tính dược lực học).* Chưa có nghiên cứu về việc chuyển từ prasugrel sang dùng ticagrelor.

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).* Chưa có thông tin liên quan đến điều trị cho bệnh nhân lọc thận nhân tạo vì vậy không khuyến cáo dùng ticagrelor ở những bệnh nhân này.

Bệnh nhân suy gan: Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ. Ticagrelor chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan vừa hoặc nặng. Vì vậy chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan vừa đến nặng (xem phần *Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và *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 trong chỉ định đã được phê duyệt ở người lớn. Hiện chưa có dữ liệu (xem phần *Đặc tính dược lực học* và

https://trungtamthuoc.com/

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 ticagrelor (1 viên 90 mg và 2 viên 90 mg) 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 với ticagrelor hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh nhân đang chảy máu do bệnh lý.
- Tiền sử xuất huyết não (Xem phần *Tác dụng không mong muốn*).
- Suy gan nặng (Xem phần *Liều lượng và cách dùng, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Đặc tính dược động học*).
- Sử dụng đồng thời ticagrelor với thuốc ức chế mạnh CYP3A4 (ví dụ ketoconazole, clarithromycin, nefazodone, ritonavir and atazanavir), vì khi dùng đồng thời có thể làm tăng sự phơi nhiễm với ticagrelor (Xem phần *Tương tác, tương kị của thuốc*)

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Nguy cơ chảy máu

Sử dụng ticagrelor ở những bệnh nhân có nguy cơ chảy máu nên được cân bằng với lợi ích phòng ngừa các biến cố xơ vữa động mạch (xem phần *Tác dụng không mong muốn* và *Đặc tính dược lực học*). Nếu được chỉ định trên lâm sàng, nên thận trọng khi sử dụng ticagrelor cho các nhóm bệnh nhân sau:

- Bệnh nhân có xu hướng chảy máu (ví dụ do chấn thương gần đây, phẫu thuật gần đây, rối loạn đông máu, đang hoặc vừa bị xuất huyết tiêu hóa). Việc sử dụng ticagrelor chống chỉ định ở những bệnh nhân đang chảy máu do bệnh lý, bệnh nhân có tiền sử xuất huyết não và ở những bệnh nhân bị suy gan nặng (xem phần *Chống chỉ định*).
- Bệnh nhân sử dụng đồng thời các sản phẩm thuốc có thể làm tăng nguy cơ chảy máu (ví dụ như thuốc chống viêm không steroid (NSAID), thuốc chống đông đường uống và/hoặc thuốc tiêu sợi huyết) trong vòng 24 giờ sau khi dùng thuốc ticagrelor.

Truyền tiểu cầu không làm thay đổi khả năng kháng tiểu cầu của ticagrelor ở những người tình nguyện khỏe mạnh và không có khả năng mang lại lợi ích lâm sàng ở những bệnh nhân bị chảy máu. Vì vậy việc sử dụng đồng thời ticagrelor với desmopressin không làm giảm thời gian chảy máu, desmopressin dường như không hiệu quả trong việc kiểm soát triệu chứng chảy máu trên lâm sàng (xem phần *Tương tác, tương kị của thuốc*).

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

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 hay uống bất kỳ một 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 so với clopidogrel khi ngưng điều trị 1 ngày trước khi phẫu thuật nhưng tỷ lệ chảy máu nặng thì tương tự so với clopidogrel sau khi ngưng điều trị 2 ngày trở lên trước khi phẫu thuật (xem phần *Tác dụng không mong muốn*) . Nếu một bệnh nhân sắp trải qua cuộc phẫu thuật không cấp thiết và không muốn bị ảnh hưởng bởi tác dụng chống kết tập tiểu cầu, nên ngừng sử dụng ticagrelor 5 ngày trước khi phẫu thuật (xem phần *Đặc tính dược lực học*).

Bệnh nhân bị đột quỵ thiếu máu cục bộ

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

Nghiên cứu PEGASUS không bao gồm bệnh nhân có tiền sử MI bị đột quỵ thiếu máu cục bộ trước đó. Do không có dữ liệu, không khuyến cáo điều trị trên một năm cho những bệnh nhân này.

https://trungtamthuoc.com/

Suy gan

Chống chỉ định sử dụng ticagrelor ở những bệnh nhân bị suy gan nặng (xem phần *Liều lượng và cách dùng* và *Chống chỉ định*). Dữ liệu nghiên cứu ticagrelor ở bệnh nhân suy gan vừa còn hạn chế, do đó, nên thận trọng ở những bệnh nhân này (xem phần *Liều lượng và cách dùng* và *Đặc tính dược động học*).

Bệnh nhân có nguy cơ chậm nhịp tim

Theo dõi Holter điện tâm đồ (Holter ECG) đã cho thấy tần suất ngưng thất không triệu chứng tăng lên khi điều trị bằng ticagrelor so với clopidogrel. Bệnh nhân có nguy cơ chậm nhịp tim (như bệnh nhân mắc hội chứng suy nút xoang không được đặt máy tạo nhịp, block nhĩ thất độ 2 đến 3 hoặc ngất liên quan đến chậm nhịp tim) đã được loại trừ khỏi các nghiên cứu khi đánh giá sự 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*).

Ngoài ra, cần thận trọng khi dùng ticagrelor đồng thời với thuốc làm chậm nhịp tim. Tuy nhiên, không có bằng chứng về các phản ứng bất lợi có ý nghĩa lâm sàng đã được quan sát trong thử nghiệm PLATO sau khi dùng đồng thời với một hoặc nhiều sản phẩm thuốc làm chậm nhịp tim (ví dụ, 96% ca dùng thuốc chẹn beta, 33% ca dùng thuốc chẹn kênh diltiazem và verapamil, và 4% ca dùng digoxin) (Xem phần *Tương tác, tương kị của thuốc*).

Trong Holter điện tâm đồ ở PLATO, nhiều bệnh nhân bị ngừng tâm thất ≥ 3 giây khi dùng ticagrelor so với clopidogrel trong giai đoạn cấp của ACS. Sự gia tăng số ca ngưng thất xác định bằng Holter với ticagrelor ở những bệnh nhân bị suy tim mạn tính (CHF) cao hơn so với bệnh nhân trong giai đoạn cấp tính của ACS, mà không xảy ra trên nhóm dùng ticagrelor trong 1 tháng hoặc khi so sánh với clopidogrel. Không có hậu quả lâm sàng bất lợi liên quan đến sự mất cân bằng này (bao gồm ngất hoặc đặt máy tạo nhịp) ở những bệnh nhân này (xem phần *Đặc tính dược lực học*).

Biến cố loạn nhịp và block nhĩ thất đã được ghi nhận ở những bệnh nhân dùng ticagrelor, chủ yếu là ở bệnh nhân ACS với yếu tố nguy cơ gồm thiếu máu cục bộ tim, các thuốc làm chậm nhịp tim hoặc ảnh hưởng đến dẫn truyền tim. Nên đánh giá tình trạng lâm sàng của bệnh nhân và thuốc dùng đồng thời trước khi điều chỉnh khi điều trị.

Khó thở

Chứng khó thở đã được ghi nhận ở những bệnh nhân được điều trị bằng ticagrelor. Khó thở thường ở mức độ nhẹ đến vừa và thường tự khỏi mà không cần phải ngừng thuốc. Bệnh nhân hen suyễn/bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) có thể tăng nguy cơ khó thở khi dùng ticagrelor. Phải thận trọng khi dùng ticagrelor cho những bệnh nhân có tiền sử hen và/hoặc COPD. Cơ chế chưa được làm rõ. Nếu một bệnh nhân báo cáo chứng khó thở mới xuất hiện, kéo dài hoặc trở nên trầm trọng hơn, phải theo dõi kỹ và nếu không cải thiện, nên ngừng việc điều trị bằng ticagrelor. Xem phần *Tác dụng không mong muốn* để biết thêm chi tiết.

Tăng creatinine

Nồng độ creatinine có thể tăng trong khi điều trị bằng ticagrelor. Cơ chế chưa được làm sáng tỏ. Nên kiểm tra chức năng thận thường xuyên. Ở những bệnh nhân bị ACS, nên kiểm tra chức năng thận một tháng sau khi bắt đầu điều trị bằng ticagrelor, đặc biệt lưu ý đến bệnh nhân ≥ 75 tuổi, bệnh nhân suy thận vừa/nặng và những bệnh nhân đang được điều trị đồng thời với thuốc chẹn thụ thể angiotensin (ARB).

Tăng acid uric

Điều trị bằng ticagrelor có thể làm tăng acid uric trong máu (xem phần *Tác dụng không mong muốn*). Thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử tăng acid uric máu hoặc viêm khớp do gút. Để phòng ngừa, không nên sử dụng ticagrelor ở bệnh nhân mắc bệnh thận do acid uric.

Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP)

Rất hiếm trường hợp ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP) được ghi nhận khi sử dụng ticagrelor. TTP được đặc trưng bởi hiện tượng giảm tiểu cầu và thiếu máu tan máu vi mô liên quan đến các phát hiện trên thần kinh, rối loạn chức năng thận hoặc sốt. TTP có khả năng gây tử vong nên cần điều trị kịp thời bao gồm cả quá trình tách huyết tương.

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

https://trungtamthuoc.com/

Xét nghiệm kích hoạt tiểu cầu (HIPA) được sử dụng để chẩn đoán HIT, kháng thể kháng yếu tố 4 tiểu cầu/heparin trong huyết thanh bệnh nhân sẽ kích hoạt tiểu cầu của người hiến tặng khỏe mạnh với sự có mặt 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) để chẩn đoán HIT đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng ticagrelor. Điều này có liên quan đến sự ức chế receptor $P2Y_{12}$ trên tiểu cầu của người hiến tặng khỏe mạnh trong xét nghiệm ticagrelor trong huyết thanh/huyết tương của bệnh nhân. Cần khai thác thông tin về các thuốc điều trị đồng thời với ticagrelor để giải thích các xét nghiệm chức năng tiểu cầu HIT.
Ở những bệnh nhân có HIT, cần đánh giá lợi ích và nguy cơ của việc tiếp tục điều trị bằng ticagrelor, đánh giá tình trạng prothrombotic của HIT và nguy cơ chảy máu khi điều trị bằng thuốc chống đông máu đồng thời với ticagrelor.

Khác

Dựa trên mối tương quan được quan sát trong nghiên cứu PLATO giữa liều ASA duy trì và hiệu quả tương đối của ticagrelor so với clopidogrel, không nên dùng đồng thời ticagrelor và liều duy trì ASA cao (> 300 mg) (xem phần *Đặc tính dược lực học*).

Ngừng thuốc

Ngừng thuốc sớm đối với bất kỳ phác đồ kháng tiểu cầu nào, bao gồm ticagrelor, có thể dẫn đến tăng nguy cơ tử vong do tim mạch (CV), MI hoặc đột quỵ do bệnh lý trước đó của bệnh nhân. Do đó, nên tránh việc ngừng điều trị sớm.

Tá dược

Ticagrelor tablets 90 mg chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) cho mỗi viên, vì vậy có thể coi là "không chứa natri".

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

Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ

Phụ nữ khả năng mang thai nên sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp để tránh mang thai trong khi điều trị bằng ticagrelor.

Phụ nữ có thai

Không có hoặc dữ liệu còn hạn chế đối với việc sử dụng ticagrelor cho phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy có độc tính trên sinh sản. Khuyến cáo không dùng ticagrelor khi đang mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Dữ liệu dược động học/độc tính có sẵn ở động vật đã cho thấy ticagrelor và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó được bài tiết qua sữa. Không thể loại trừ nguy cơ cho trẻ sơ sinh/nhũ nhi. Quyết định có dùng thuốc hay không phải được cân nhắc giữa việc liệu rằng ngừng cho con bú hoặc ngừng/kiêng điều trị bằng ticagrelor có mang lại lợi ích cho con bú và lợi ích khi điều trị cho người mẹ.

Khả năng sinh sản

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

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

Ticagrelor không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Trong quá trình điều trị với ticagrelor, các trường hợp chóng mặt và lú lẫn đã được ghi nhận. Do đó, những bệnh nhân gặp phải các triệu chứng này nên thận trọng khi lái xe hoặc sử dụng máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

Ticagrelor chủ yếu là cơ chất CYP3A4 và chất ức chế nhẹ CYP3A4. Ticagrelor cũng là cơ chất P-glycoprotein (P-gp) và chất ức chế yếu P-gp và có thể làm tăng nồng độ của cơ chất P-gp.

Các thuốc và sản phẩm ảnh hưởng đến ticagrelor

Ức chế CYP3A4

- Các chất ức chế CYP3A4 mạnh - Phối hợp ketoconazole với ticagrelor làm tăng C_{max} và AUC ticagrelor tương ứng 2,4 lần và 7,3 lần. C_{max} và AUC của chất chuyển hóa còn hoạt tính tương ứng giảm 89% và 56%. Các thuốc khác ức chế mạnh lên CYP3A4 (clarithromycin, nefazodone, ritonavir và atazanavir) cũng có tác dụng tương tự và do đó chống chỉ định sử dụng đồng thời

https://trungtamthuoc.com/

các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh với ticagrelor (xem phần *Chống chỉ định*).

- Các chất ức chế CYP3A4 trung bình – Phối hợp diltiazem với ticagrelor làm tăng C_{max} 69% và AUC lên 2,7 lần đối với ticagrelor và giảm C_{max} 38% và AUC không thay đổi đối với chất chuyển hóa. Ticagrelor không làm ảnh hưởng đến nồng độ diltiazem trong huyết tương. Các thuốc ức chế CYP3A4 trung bình khác (ví dụ amprenavir, aprepitant, erythromycin và fluconazole) cũng có tác dụng tương tự và cũng có thể được dùng chung với ticagrelor.
- Nồng độ và thời gian tiếp xúc (độ phơi nhiễm) với ticagrelor tăng gấp 2 lần sau khi dùng một lượng lớn nước ép bưởi chùm mỗi ngày (3 x 200 ml). Sự gia tăng mức độ phơi nhiễm này được cho là không có ý nghĩa trên lâm sàng đối với hầu hết bệnh nhân.

Chất cảm ứng CYP3A

Phối hợp rifampicin với ticagrelor làm giảm C_{max} và AUC của ticagrelor tương ứng 73% và 86%. C_{max} của chất chuyển hóa không thay đổi và AUC giảm 46%. Các thuốc gây cảm ứng CYP3A khác (ví dụ phenytoin, carbamazepine và phenobarbital) làm giảm phơi nhiễm với ticagrelor. Việc sử dụng đồng thời ticagrelor với các chất gây cảm ứng mạnh CYP3A có thể làm giảm phơi nhiễm và hiệu quả của ticagrelor, do đó, không khuyến cáo việc sử dụng đồng thời các thuốc này với ticagrelor.

Cyclosporine (chất ức chế P-gp và CYP3A)

Phối hợp cyclosporine (600 mg) với ticagrelor sẽ làm tăng C_{max} và AUC của ticagrelor tương ứng là 2,3 lần và 2,8 lần. AUC của chất chuyển hóa hoạt động tăng 32% và C_{max} giảm 15% khi có cyclosporine.

Không có dữ liệu về việc sử dụng đồng thời ticagrelor với các hoạt chất khác cũng là chất ức chế mạnh P-gp và ức chế CYP3A4 vừa phải (ví dụ verapamil, quinidine) có thể làm tăng phơi nhiễm với ticagrelor. Nếu không thể tránh dùng chung với các thuốc này, cần thận trọng khi dùng.

Các tương tác khác

Các nghiên cứu tương tác được lý lâm sàng cho thấy việc sử dụng đồng thời ticagrelor với heparin, enoxaparin và ASA hoặc desmopressin không ảnh hưởng tới dược động học của ticagrelor hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính hoặc đối với sự kết hợp tiểu cầu do ADP. Nếu được chỉ định lâm sàng, thận trọng khi dùng các sản phẩm thuốc thay đổi quá trình đông máu kết hợp với ticagrelor.

Có sự trì hoãn và giảm phơi nhiễm với các chất ức chế $P2Y_{12}$ dùng đường uống, bao gồm ticagrelor và chất chuyển hóa hoạt động của nó, đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân bị ACS được điều trị bằng morphin (giảm 35% phơi nhiễm ticagrelor). Tương tác này có thể liên quan đến giảm nhu động đường tiêu hóa và áp dụng cho các opioid khác. Sự liên quan lâm sàng chưa được biết, nhưng dữ liệu cho thấy khả năng làm giảm hiệu quả của ticagrelor ở bệnh nhân dùng ticagrelor và morphin. Ở những bệnh nhân bị ACS, không thể ngưng việc điều trị bằng morphin thì việc ức chế nhanh $P2Y_{12}$ là rất quan trọng, có thể xem xét việc tiêm thuốc ức chế $P2Y_{12}$.

Ticagrelor ảnh hưởng đến các thuốc khác

Các thuốc chuyển hóa bởi CYP3A4

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

Atorvastatin - Phối hợp atorvastatin và ticagrelor làm C_{max} của atorvastatin acid tăng 23% và AUC tăng 36%. Sự gia tăng AUC và C_{max} đã được quan sát thấy trên tất cả các chất chuyển hóa acid atorvastatin. Sự gia tăng này không có ý nghĩa lâm sàng.

Không thể loại trừ ảnh hưởng tương tự đối với các statin khác cũng chuyển hóa qua CYP3A4. Bệnh nhân trong nghiên cứu PLATO sử dụng ticagrelor đã dùng nhiều loại statin, nhưng không có quan ngại về tính an toàn của statin trên 93% cá thể dùng những thuốc này.

Ticagrelor là một chất ức chế CYP3A4 nhẹ. Không khuyến cáo dùng đồng thời ticagrelor và cơ chất CYP3A4 với các chỉ số điều trị hẹp (ví dụ như cisapride hoặc alkaloid nấm cựa gà (ergot

https://trungtamthuoc.com/

alkaloids), vì ticagrelor có thể làm tăng phơi nhiễm với các sản phẩm thuốc này.

Cơ chất P-gp (bao gồm digoxin, cyclosporine)

Sử dụng đồng thời ticagrelor làm C_{max} của digoxin tăng 75% và AUC tăng 28%. Nồng độ digoxin đáy trung bình tăng lên khoảng 30% khi sử dụng đồng thời ticagrelor so với khi sử dụng digoxin riêng lẻ lên gấp 2 lần. Với sự hiện diện của digoxin, C_{max} và AUC của ticagrelor và chất chuyển hóa hoạt động của nó không bị ảnh hưởng. Do đó, nên theo dõi lâm sàng và/hoặc tiến hành xét nghiệm thích hợp khi đưa ra chỉ số điều trị hẹp đối với các sản phẩm thuốc phụ thuộc P-gp như digoxin khi dùng đồng thời với ticagrelor.

Không có ảnh hưởng của ticagrelor trên nồng độ cyclosporine trong máu. Tác dụng của ticagrelor trên các chất nền P-gp khác chưa được nghiên cứu.

Sản phẩm thuốc chuyển hóa bởi CYP2C9

Phối hợp ticagrelor với tolbutamide không làm thay đổi nồng độ trong huyết tương của cả hai thuốc, điều này cho thấy ticagrelor không phải là chất ức chế CYP2C9 và không có khả năng thay đổi chuyển hóa các thuốc qua enzym CYP2C9 như warfarin và tolbutamide.

Rosuvastatin

Ticagrelor có thể ảnh hưởng đến thanh thải qua thận của rosuvastatin, làm tăng nguy cơ tích lũy rosuvastatin. Mặc dù cơ chế chưa được biết rõ, trong một số trường hợp, việc dùng đồng thời ticagrelor và rosuvastatin làm suy giảm chức năng thận, tăng nồng độ CPK và tiêu cơ vân.

Thuốc tránh thai

Phối hợp ticagrelor với levonorgestrel và ethinyl estradiol làm tăng phơi nhiễm ethinyl estradiol khoảng 20% nhưng không làm thay đổi dược động học của levonorgestrel. Trên lâm sàng, hiệu quả tránh thai đường uống không bị ảnh hưởng khi dùng đồng thời levonorgestrel và ethinyl estradiol với ticagrelor.

Các thuốc làm chậm nhịp tim

Do triệu chứng hầu hết các cơn ngừng thất không có triệu chứng và chậm nhịp tim đã được ghi nhận khi dùng ticagrelor, do đó nên thận trọng khi dùng ticagrelor đồng thời với các thuốc làm chậm nhịp tim (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Tuy nhiên, không có bằng chứng về các phản ứng bất lợi có ý nghĩa lâm sàng được quan sát trong thử nghiệm PLATO sau khi dùng đồng thời ticagrelor với một hoặc nhiều thuốc làm chậm nhịp tim (ví dụ như thuốc chẹn beta 96%, thuốc chẹn kênh calci 33% diltiazem và verapamil và 4% digoxin).

Phối hợp với phác đồ khác

Trong các nghiên cứu lâm sàng, ticagrelor thường được sử dụng với ASA, thuốc ức chế bơm proton, statin, thuốc chẹn beta, thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE) và thuốc ức chế thụ thể angiotensin khi cần dùng chung dài hạn, heparin trọng lượng phân tử thấp, thuốc ức chế GpIIb / IIIa tiêm tĩnh mạch ngắn hạn (xem phần *Đặc tính dược lực học*). Không có bằng chứng về tương tác bất lợi có ý nghĩa lâm sàng với các sản phẩm thuốc này.

Phối hợp ticagrelor với heparin, enoxaparin hoặc desmopressin không ảnh hưởng đến thời gian thromboplastin hoạt hóa từng phần (aPTT), thời gian kích hoạt đông máu (ACT) hoặc xét nghiệm phân tích yếu tố Xa. Tuy nhiên, do các tương tác dược lực có thể xảy ra, nên thận trọng khi sử dụng ticagrelor đồng thời với các sản phẩm thuốc làm thay đổi quá trình đông máu.

Do các báo cáo về bất thường về chảy máu ở da với các thuốc tái hấp thu chọn lọc serotonin SSRI (ví dụ paroxetine, sertraline và citalopram), nên thận trọng khi dùng SSRI với ticagrelor vì có thể làm tăng nguy cơ chảy máu.

Tương kỵ:

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 dữ liệu an toàn

Dữ liệu an toàn của ticagrelor đã được đánh giá trong hai thử nghiệm pha 3 (PLATO và PEGASUS) bao gồm hơn 39.000 bệnh nhân.

Trong nghiên cứu PLATO, bệnh nhân dùng ticagrelor có tỷ lệ ngừng thuốc cao hơn do tác dụng phụ so với clopidogrel (7,4% so với 5,4%). Trong thử nghiệm PEGASUS, bệnh nhân dùng

https://trungtamthuoc.com/

ticagrelor có tỷ lệ ngừng thuốc cao hơn do tác dụng phụ so với điều trị ASA đơn thuần (16,1% đối với ticagrelor 60 mg với ASA so với 8,5% khi điều trị ASA đơn thuần). Các phản ứng bất lợi thường được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng ticagrelor là chảy máu và khó thở (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Bảng liệt kê tác dụng không mong muốn

Phản ứng bất lợi được liệt kê bởi MedDRA System Organ Class (SOC). Bảng dưới đây trình bày các tác dụng không mong muốn theo cơ quan tác dụng, trong mỗi mục, các phản ứng bất lợi sẽ được trình bày theo tần suất theo quy ước sau: rất hay gặp (≥ 1/10), hay gặp (≥ 1/100 đến < 1/10), ít gặp (≥ 1/1000 đến < 1/100), hiếm gặp (≥ 1/10000 đến < 1/1000), rất hiếm gặp (< 1/10000) và chưa rõ (không thể ước tính được tần suất từ các dữ liệu có sẵn).

Bảng 1. Tác dụng không mong muốn theo tần suất và theo hệ thống cơ quan (SOC)

Hệ cơ quan	Rất hay gặp	Hay gặp	Ít gặp	Chưa rõ
U tân sinh lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả u nang và polyp)			Chảy máu khối u[a]	
Máu và hệ bạch huyết	Rối loạn chảy máu[b]			Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối[c]
Hệ thống miễn dịch			Quá mẫn bao gồm phù mạch[c]	
Chuyển hóa và dinh dưỡng	Tăng acid uric máu[d]	Bệnh gút/Viêm khớp do gút		
Tâm thần			Lú lẫn	
Thần kinh		Chóng mặt, ngất, đau đầu	Xuất huyết nội sọ[m]	
Mắt			Xuất huyết mắt[e]	
Tai và tiền đình		Chóng mặt	Xuất huyết tai	
Tim mạch				Rối loạn nhịp tim, block nhĩ thất[c]
Mạch máu		Huyết áp thấp		
Hô hấp, lồng ngực, trung thất	Khó thở	Chảy máu hệ hô hấp[f]		
Tiêu hóa		Xuất huyết tiêu hóa[g], tiêu chảy, buồn nôn, khó tiêu, táo bón	Xuất huyết sau phúc mạc	
Da và mô dưới da		Chảy máu dưới da hay trong da[h], phát ban, ngứa		
Cơ cương khớp và mô liên kết			Chảy máu cơ khớp[i]	
Thận và tiết niệu		Chảy máu đường tiết niệu[j]		
Hệ thống sinh sản và tuyến vú			Chảy máu hệ thống sinh sản[k]	
Toàn thân		Creatinine máu tăng[d]		
Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng phức tạp		Xuất huyết sau thủ thuật, chảy máu do chấn		

https://trungtamthuoc.com/

		thương[l]		

[a] Ví dụ: chảy máu do ung thư bàng quang, ung thư dạ dày, ung thư ruột kết.
[b] Ví dụ: dễ bị bầm tím, tụ máu tự phát, xuất huyết.
[c] Xác định sau khi thuốc lưu hành trên thị trường.
[d] Tần suất xuất phát từ các quan sát trong phòng thí nghiệm (acid uric tăng lên > giới hạn trên của mức bình thường từ đường nền bên dưới hoặc trong phạm vi tham chiếu. Creatinine tăng > 50% so với đường nền) và không phải là tần suất báo cáo biến cố bất lợi.
[e] Ví dụ: chảy máu kết mạc, võng mạc, nội nhãn.
[f] Ví dụ: chảy máu cam, ho ra máu.
[g] Ví dụ: chảy máu chân răng, xuất huyết trực tràng, xuất huyết dạ dày.
[h] Ví dụ: bầm máu, xuất huyết da, xuất huyết dạng đốm.
[i] Ví dụ: tụ máu khớp, chảy máu cơ.
[j] Ví dụ: tiểu ra máu, viêm bàng quang xuất huyết.
[k] Ví dụ: xuất huyết âm đạo, xuất tinh ra máu, xuất huyết sau mãn kinh.
[l] Ví dụ: nhiễm trùng, tụ máu, xuất huyết do chấn thương.
[m] Xuất huyết nội sọ tự phát liên quan đến thủ thuật hoặc chấn thương.

Báo cáo tác dụng không mong muốn

Việc báo cáo các tác dụng không mong muốn sau khi sản phẩm thuốc được cấp phép là rất quan trọng. Điều này cho phép tiếp tục theo dõi sự cân bằng lợi ích/rủi ro của sản phẩm thuốc. Thông báo ngay cho bác sỹ 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 – Hoàn Kiếm – Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: di.pvcenter@gmail.com.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Ticagrelor dung nạp tốt ở liều đơn độc lên đến 900 mg. Độc tính trên đường tiêu hóa giới hạn bởi liều trong một nghiên cứu với liều tăng dần. Các phản ứng bất lợi có ý nghĩa lâm sàng khác có thể xảy ra khi dùng quá liều bao gồm khó thở và ngưng thất (xem phần *Tác dụng không mong muốn*). Trong trường hợp quá liều, các phản ứng có hại tiềm ẩn ở trên có thể xảy ra và cần theo dõi ECG. Hiện tại không có thuốc giải độc để loại bỏ tác dụng của ticagrelor và ticagrelor không thể thẩm tách được (xem phần *Đặc tính dược động học*). Điều trị quá liều nên tuân theo tiêu chuẩn điều trị tại từng cơ sở y tế. Dùng ticagrelor quá mức có thể kéo dài thời gian chảy máu liên quan đến ức chế tiểu cầu. Truyền tiểu cầu dường như không có lợi ích lâm sàng ở bệnh nhân chảy máu (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Trong trường hợp chảy máu xảy ra, cần thực hiện các biện pháp hỗ trợ thích hợp khác.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm tác dụng dược lý: Thuốc chống kết tập tiểu cầu không bao gồm heparin.
Mã ATC: B01AC24.

Cơ chế tác dụng

Ticagrelor, một hoạt chất của nhóm cyclopentyltriazolopyrimidines (CPTP), là một chất đối kháng chọn lọc và thuận nghịch trên thụ thể $P2Y_{12}$, ngăn chặn sự tổng hợp và kích hoạt tiểu cầu phụ thuộc $P2Y_{12}$ qua trung gian ADP. Ticagrelor không ngăn chặn sự gắn kết trực tiếp với ADP nhưng khi được liên kết với thụ thể $P2Y_{12}$ sẽ ngăn chặn sự truyền tín hiệu cảm ứng ADP. Vì tiểu cầu tham gia vào sự khởi phát và/hoặc tiến triển của 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 tử vong, MI hoặc đột quỵ.

Ticagrelor cũng làm tăng nồng độ adenosine nội sinh bằng cách ức chế chất vận chuyển nucleoside cân bằng nucleoside - 1 (ENT-1). Ticagrelor đã được ghi nhận làm tăng thêm tác dụng adenosine ở người khỏe mạnh và ở những bệnh nhân với ACS với các biểu hiện: giãn mạch (đo bằng 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 - *in vitro*) và khó thở. Tuy nhiên, mối liên hệ giữa các ca ghi nhận tăng adenosine và kết quả lâm sàng (ví dụ như tỷ lệ mắc bệnh - tử vong) vẫn chưa được làm rõ.

https://trungtamthuoc.com/

Dược lực học

Khởi phát tác dụng

Ở những bệnh nhân mắc bệnh mạch vành ổn định (CAD) sử dụng ASA, ticagrelor cho thấy tác dụng dược lý nhanh chóng được chứng minh bằng sự ức chế kết tập tiểu cầu (IPA) với khả năng ức chế sau 0,5 giờ dùng liều nạp 180 mg khoảng 41%, với hiệu quả IPA tối đa 89% sau 2 – 4 giờ sau khi dùng thuốc và duy trì trong khoảng 2 – 8 giờ. 90% bệnh nhân có IPA ở mức độ > 70% sau 2 giờ dùng thuốc.

Tác động tồn dư

Nếu có kế hoạch tiến hành thủ thuật CABG, nguy cơ chảy máu do ticagrelor tăng so với clopidogrel khi ngừng thuốc trong vòng ít hơn 96 giờ trước khi tiến hành phẫu thuật.

Chuyển thuốc

Chuyển từ clopidogrel 75 mg sang ticagrelor 90 mg, 2 lần/ngày làm tăng IPA tuyệt đối 26,4% và chuyển từ ticagrelor sang clopidogrel làm giảm IPA tuyệt đối 24,5%. Bệnh nhân có thể được chuyển từ clopidogrel sang ticagrelor mà không có bất kỳ sự gián đoạn nào của tác dụng kháng tiểu cầu (xem phần *Liều lượng và cách dùng*).

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dược động học ticagrelor có tính tuyến tính, nồng độ ticagrelor và chất chuyển hóa có hoạt tính (AR-C124910XX) tỉ lệ thuận với liều dùng lên đến 1260 mg.

Hấp thu

Ticagrelor được hấp thu nhanh với t_{max} trung bình khoảng 1,5 giờ. Chất chuyển hóa chính AR-C124910XX (có hoạt tính) được tạo thành rất nhanh với t_{max} trung bình khoảng 2,5 giờ. Sau một liều ticagrelor 90 mg dùng đường uống lúc đói ở những người khỏe mạnh, C_{max} là 529 ng/ml và AUC là 3451 ng.h/ml. Tỷ lệ chuyển hóa là 0,28 cho C_{max} và 0,42 cho AUC. Dược động học của ticagrelor và AR-C124910XX ở những bệnh nhân có tiền sử MI nói chung tương tự như ACS. Dựa trên phân tích dược động học của nghiên cứu PEGASUS, ticagrelor có C_{max} trung bình là 391 ng/ml và AUC là 3801 ng.h/ml đối với ticagrelor 60 mg. Đối với ticagrelor 90 mg C_{max} là 627 ng/ml và AUC là 6255 ng.h/ml.

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

Ticagrelor dạng viên nén được nghiền rồi phân tán vào nước, uống hoặc dùng qua ống thông dạ dày, có sinh khả dụng tương đương so với khi uống toàn bộ viên nén về các chỉ số AUC và C_{max} đối với ticagrelor và chất chuyển hóa có hoạt tính. Nồng độ khởi đầu (0,5 và 1 giờ sau dùng) của viên nén ticagrelor nghiền rồi phân tán trong nước cao hơn so với uống toàn bộ viên, sau đó các số liệu về nồng độ gần như giống hệt nhau (sau 2 đến 48 giờ).

Phân bố

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

Chuyển hóa

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

Chất chuyển hóa chính của ticagrelor là AR-C124910XX, một chất cũng có hoạt tính khi nghiên cứu in vitro gắn kết với với thụ thể $P2Y_{12}$ ADP của tiểu cầu. Phơi nhiễm toàn thân với chất chuyển hóa có hoạt tính bằng khoảng 30-40% so với ticagrelor.

Thải trừ

Ticagrelor thải trừ chủ yếu qua chuyển hóa ở gan. Khi dùng ticagrelor được đánh dấu phóng xạ, hoạt tính phóng xạ được thu hồi trung bình khoảng 84% (57,8% trong phân, 26,5% trong nước tiểu). Sự thu hồi của ticagrelor và chất chuyển hóa có hoạt tính trong nước tiểu đều thấp hơn 1% so

https://trungtamthuoc.com/

với liều dùng. Con đường thải trừ chính cho chất chuyển hóa có hoạt tính rất có thể thông qua bài tiết mật. $T_{1/2}$ trung bình là khoảng 7 giờ đối với ticagrelor và 8,5 giờ đối với chất chuyển hóa có hoạt tính .

Nhóm đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Phơi nhiễm cao hơn với ticagrelor (khoảng 25% cho cả C_{max} và AUC) và chất chuyển hóa có hoạt tính được quan sát thấy ở bệnh nhân ACS cao tuổi (≥ 75 tuổi) so với bệnh nhân trẻ tuổi hơn bằng phân tích dược động học trên các cá thể nghiên cứu. Những khác biệt này không được coi là có ý nghĩa lâm sàng (xem phần *Liều lượng và cách dùng*).

Trẻ em

Ticagrelor chưa được nghiên cứu trên đối tượng trẻ em (xem phần *Liều lượng và cách dùng* và *Đặc tính dược lực học*).

Giới tính

Quan sát thấy phơi nhiễm ở phụ nữ cao hơn so với nam giới đối với ticagrelor và chất chuyển hóa có hoạt tính. Những khác biệt này không được coi là có ý nghĩa lâm sàng.

Suy thận

Nồng độ ticagrelor thấp hơn khoảng 20% và chất chuyển hóa có hoạt tính cao hơn khoảng 17% ở những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút) so với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

Ở những bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối khi chạy thận nhân tạo, AUC và C_{max} của ticagrelor 90 mg/ngày ở đối tượng không lọc máu cao hơn 38% và 51% so với các đối tượng có chức năng thận bình thường. Quan sát thấy sự gia tăng các chỉ số này khi ticagrelor được dùng ngay trước khi lọc máu (lần lượt là 49% và 61%) cho thấy ticagrelor không thể thẩm tách được. Nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính tăng ở mức độ thấp hơn (AUC 13 - 14% và C_{max} 17 - 36%). Ức chế tác dụng kết tập tiểu cầu (IPA) của ticagrelor không phụ thuộc vào lọc máu ở bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối và tương tự như các đối tượng có chức năng thận bình thường (xem phần *Liều lượng và cách dùng*).

Suy gan

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

Chủng tộc

Bệnh nhân gốc châu Á có sinh khả dụng trung bình cao hơn 39% so với bệnh nhân da trắng. Bệnh nhân da đen có sinh khả dụng của ticagrelor thấp hơn 18% so với bệnh nhân da trắng, trong các nghiên cứu dược lý 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 ở bệnh nhân gốc Tây Ban Nha hoặc người Latinh tương tự như ở người da trắng.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 1 vỉ x 7 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản nơi khô mát, dưới 30°C. Tránh ánh sáng.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC: Tiêu chuẩn nhà sản xuất.

HẠN DÙNG: 48 tháng kể từ ngày sản xuất.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

MACLEODS PHARMACEUTICALS LTD.

Địa chỉ: Block N-2, Village Theda, Post Office Lodhimajra, Tehsil Baddi, Distt. Solan, Himachal Pradesh – 174101, India (Ấn Độ).