



Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

TICASA 60MG (Viên nén bao phim Ticagrelor 60 mg)

TICASA 90MG (Viên nén bao phim Ticagrelor 90 mg)

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Ticasa 60mg

Thành phần hoạt chất: Ticagrelor60mg

Thành phần tá dược: Dibasic calcium phosphate dihydrate, mannitol Partech Delta M Emprove, copovidone VA64, sodium starch glycolate type A, microcrystalline cellulose PH102, magnesium stearate, Opadry 03B240065 pink powder (thành phần: HPMC 2910/hypromellose, macrogol/PEG, red iron oxide, titanium dioxide, black iron oxide).

Ticasa 90mg

Thành phần hoạt chất: Ticagrelor90mg

Thành phần tá dược: Dibasic calcium phosphate dihydrate, mannitol Partech Delta M Emprove, copovidone VA64, sodium starch glycolate type A, microcrystalline cellulose PH102, magnesium stearate, Opadry 03B220055 yellow powder (HPMC 2910/hypromellose, macrogol/PEG, yellow iron oxide, titanium dioxide, talc).

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim.

Mô tả:

Ticasa 60mg: Viên nén bao phim màu hồng, hình tròn, hai mặt lõm.

Ticasa 90mg: Viên nén bao phim màu vàng, hình tròn, hai mặt lõm.

CHỈ ĐỊNH

Hội chứng mạch vành cấp

Ticagrelor, dùng đồng thời với acetylsalicylic acid (ASA), được chỉ định trong 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)

Ticagrelor 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*).

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng:

Hội chứng mạch vành cấp

Nên khởi đầu điều trị với chỉ một liều nạp 180 mg ticagrelor (3 viên 60mg hoặc 2 viên 90mg) và sau đó duy trì với liều 90 mg x 2 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 - 150mg 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 ASA (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 90mg (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*). Chuyển từ prasugrel sang dùng ticagrelor chưa được nghiên cứu.

Có thể cân nhắc ngưng 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 sử dụng 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 ticagrelor (3 viên 60mg hoặc 2 viên 90mg) 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 ticagrelor với liều nạp aspirin (300 đến 325 mg) và liều duy trì hàng 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 Động 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 vừa hoặc nặng, vì vậy, chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan vừa đến 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 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 liềm (xem phần *Đặc Tính Dược Lực Học và Đặc Tính Dược Động Học*).

Cách dùng:

Thuốc dùng đường uống.

- Ticasa 60mg/90mg có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.
- Đối với bệnh nhân không thể nuốt viên thuốc, có thể nghiền viên Ticasa 60mg/90mg 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 hoạt chất hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Đang bị chảy máu do bệnh lý.
- Tiền sử bị chảy máu trong sọ. (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*)
- Suy gan nặng (xem phần *Liều dùng và cách 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 ketoconazole, clarithromycin, nefazodone, ritonavir và atazanavir), vì dùng đồng thời có thể dẫn đến làm tăng đáng kể mức độ tiếp xúc với ticagrelor. (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Nguy cơ chảy máu:

- Nên cân bằng việc sử dụng ticagrelor ở bệnh nhân đã biết bị tăng nguy cơ chảy máu với lợi ích phòng ngừa các biến cố do huyết khối do xơ vữa động mạch. Nếu được chỉ định trên lâm sàng, nên thận trọng khi dùng ticagrelor ở những nhóm bệnh nhân sau đây:

- Bệnh nhân có xu hướng bị chảy máu (ví dụ do chấn thương gần đây, phẫu thuật gần đây, rối loạn đông máu, đang hoặc vừa bị chảy máu đường tiêu hóa). Ticagrelor chống chỉ định ở bệnh nhân đang bị chảy máu do bệnh lý, có tiền sử chảy máu trong sọ, và bệnh nhân suy gan vừa đến nặng (xem phần *Chống chỉ định*).

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

- Chưa có dữ liệu ở bệnh nhân dùng ticagrelor liên quan tới lợi ích cầm máu khi truyền tiểu cầu; sự tuần hoàn ticagrelor trong máu có thể ức chế các tiểu cầu được truyền vào. Vì dùng đồng thời ticagrelor với desmopressin không làm giảm thời gian chảy máu, desmopressin rất có thể không ảnh hưởng đến kiểm soát các biến cố do chảy máu trên lâm sàng (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

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

Phẫu thuật:

- Nên khuyên bệnh nhân thông báo cho bác sĩ và nha sĩ biết rằng họ đang dùng ticagrelor trước khi ấn định bất kỳ một cuộc phẫu thuật hoặc trước khi uống bất kỳ thuốc mới nào.

- Ở bệnh nhân PLATO trải qua phẫu thuật bắc cầu động mạch vành (CABG), ticagrelor gây ra chảy máu nhiều hơn clopidogrel khi ngừng dùng thuốc trong vòng 1 ngày trước khi phẫu thuật nhưng tỷ lệ chảy máu nghiêm trọng tương tự clopidogrel khi ngừng dùng thuốc 2 ngày trở lên trước khi phẫu thuật. Nếu bệnh nhân có lịch phẫu thuật và có tác dụng kháng tiểu cầu không mong muốn, nên ngừng dùng ticagrelor 5 ngày trước khi phẫu thuật.

Bệnh nhân có tiền sử đột quỵ thiếu máu:

Bệnh nhân ACS có tiền sử đột quỵ thiếu máu có thể được điều trị với ticagrelor lên đến 12 tháng. Nghiên cứu PEGASUS không bao gồm bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim. Thời gian điều trị kéo dài hơn 1 năm không được khuyến cáo ở những bệnh nhân này do không có dữ liệu.

636
3 TY
TH
NH VI
PHAM
TIN
IO CH

Bệnh nhân suy gan:

Chống chỉ định dùng ticagrelor ở bệnh nhân suy gan nặng. Kinh nghiệm điều trị với ticagrelor ở bệnh nhân suy gan mức độ trung bình còn hạn chế, do đó cần thận trọng khi dùng thuốc ở những bệnh nhân này.

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

- Nên thận trọng khi dùng ticagrelor cho những bệnh nhân có nguy cơ bị các 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 bị ngắt liên quan đến nhịp tim chậm) do kinh nghiệm lâm sàng còn hạn chế.
- Thêm vào đó, nên thận trọng khi dùng đồng thời ticagrelor với các thuốc làm chậm nhịp tim. Tuy nhiên không có bằng chứng ghi nhận các phản ứng ngoại ý đáng kể trên lâm sàng.
- Các biến cố chậm nhịp tim và block nhĩ thất đã được báo cáo sau lưu hành ở bệnh nhân điều trị với ticagrelor, chủ yếu ở bệnh nhân ACS, trong đó các yếu tố nguy cơ là thiếu máu cục bộ cơ tim và dùng đồng thời các thuốc làm giảm nhịp tim hoặc ảnh hưởng đến dẫn truyền tim. Tình trạng lâm sàng của bệnh nhân và các thuốc dùng đồng thời nên được đánh giá là yếu tố nguy cơ trước khi điều chỉnh điều trị.

Khó thở:

Khó thở được ghi nhận ở các bệnh nhân điều trị với ticagrelor. Triệu chứng này thông thường ở mức độ từ nhẹ đến trung bình và tự hồi phục mà không cần ngưng điều trị. Bệnh nhân hen suyễn/bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tăng nguy cơ bị khó thở khi dùng ticagrelor (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Phải thận trọng khi dùng ticagrelor cho bệnh nhân có tiền sử bị hen suyễn và/hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. 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 chịu đựng được nữa, phải ngưng dùng ticagrelor.

Chứng ngưng thở khi ngủ

Đã có báo cáo về chứng ngưng thở khi ngủ bao gồm hô hấp Cheyne-Stokes sau lưu hành ở những bệnh nhân dùng ticagrelor. Nếu nghi ngờ chứng ngưng thở khi ngủ, cần xem xét đánh giá lâm sàng thêm.

Tăng creatinin

- Nồng độ creatinin có thể tăng khi điều trị với ticagrelor (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Cơ chế chưa được rõ. Nên kiểm tra chức năng thận sau một tháng và sau đó căn cứ vào thực tế điều trị hàng ngày, 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.

Tăng acid uric

- Bệnh nhân dùng ticagrelor có nguy cơ tăng acid uric huyết cao hơn bệnh nhân dùng clopidogrel.
- 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)

Đã có báo cáo rất hiếm gặp của ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối khi dùng ticagrelor. Tình trạng này đặc trưng bởi giảm tiểu cầu và thiếu máu tan huyết vi mạch liên quan đến các dấu hiệu thần kinh, chức năng thận hoặc sốt. Đây là một tình trạng có khả năng gây tử vong cần điều trị kịp thời bao gồm phương pháp lọc huyết tương.

Ảnh hưởng đến 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 giảm tiểu cầu do heparin (HIT), kháng thể kháng yếu tố 4 của tiểu cầu/heparin trong huyết thanh bệnh nhân sẽ kích hoạt tiểu cầu của những người hiến tặng khỏe mạnh khi có 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 thụ thể P2Y₁₂ của ticagrelor trong xét nghiệm trên tiểu cầu của người hiến khỏe mạnh trong huyết thanh/huyết tương của bệnh nhân. Cần có thông tin về thuốc điều trị đồng thời với ticagrelor để giải thích 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, có tính đến tình trạng đông máu của HIT và nguy cơ chảy máu tăng lên khi dùng đồng thời thuốc chống đông máu và ticagrelor.

Khác

- Khuyến cáo không dùng đồng thời ticagrelor với liều duy trì cao ASA (> 300 mg) (xem phần *Đặc Tính Dược Lực Học*).

- Chống chỉ định dùng đồng thời ticagrelor với các chất ức chế mạnh CYP3A4 (ví dụ ketoconazole, clarithromycin, nefazodone, ritonavir và atazanavir) (xem phần *Chống chỉ định và Tương tác, tương kỵ của thuốc*). Dùng đồng thời có thể làm tăng đáng kể nồng độ và thời gian tiếp xúc với ticagrelor (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

- Không nên dùng đồng thời ticagrelor với các chất cảm ứng mạnh CYP3A4 (như rifampicin, dexamethasone, phenytoin, carbamazepine và phenobarbital), vì dùng đồng thời có thể làm giảm mức độ tiếp xúc và hiệu quả của ticagrelor (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

- Không khuyến cáo dùng chung ticagrelor với các cơ chất enzyme CYP3A4 có chỉ số trị liệu hẹp (như cisapride và các alkaloid chẹn kênh calci), vì ticagrelor có thể làm tăng mức độ tiếp xúc với những thuốc này (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*). Không khuyến cáo dùng đồng thời ticagrelor với simvastatin hoặc lovastatin liều cao hơn 40 mg (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

- Khuyến cáo nên theo dõi chặt chẽ lâm sàng và cận lâm sàng khi dùng digoxin chung với ticagrelor (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

- Không có đủ dữ liệu chứng tỏ dùng chung ticagrelor với verapamil và quinidin, các chất ức chế P-glycoprotein (P-gp) mạnh và các chất ức chế CYP3A4 trung bình có thể gây tăng mức độ tiếp xúc với ticagrelor. Nếu không tránh khỏi việc kết hợp, thận trọng khi dùng chung (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Ngừng sử dụng thuốc sớm:

- Tránh ngừng sử dụng ticagrelor sớm. Nếu phải tạm thời ngưng thuốc ticagrelor (ví dụ như để điều trị xuất huyết hoặc phẫu thuật không cấp thiết), thì sau đó tái sử dụng thuốc càng nhanh càng tốt. Ngừng dùng thuốc ticagrelor sẽ làm tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim, huyết khối ở ống stent, và tử vong.

Tá dược

Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi viên, về cơ bản được xem như ‘không chứa natri’.

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

Phụ nữ có khả năng mang thai

Phụ nữ có khả năng mang thai nên dùng các biện pháp tránh thai thích hợp suốt thời gian điều trị với ticagrelor.

Phụ nữ có thai

Chưa có hoặc còn hạn chế 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 động vật cho thấy ticagrelor và các chất chuyển hóa có hoạt tính được bài tiết qua sữa). Không loại trừ nguy cơ đối với trẻ sơ sinh/nhũ nhi. Cần quyết định liệu có nên ngưng cho con bú hoặc ngưng/tránh dùng ticagrelor khi cân nhắc kỹ giữa lợi ích cho con bú và lợi ích khi điều trị cho bà mẹ.

Khả năng sinh sản

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

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

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của ticagrelor trên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Dự kiến ticagrelor không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể lên khả năng lái xe và vận hành máy

móc. Đã có báo cáo chóng mặt trong quá trình điều trị hội chứng bệnh mạch vành cấp. Vì thế, bệnh nhân đã từng bị chóng mặt nên cần thận khi lái xe hay vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Ticagrelor cơ bản là một cơ chất của enzym CYP3A4 và ức chế yếu CYP3A4. Ticagrelor cũng là một cơ chất của P-glycoprotein (P-gp) và ức chế yếu P-gp và có thể gây tăng nồng độ và thời gian tiếp xúc các cơ chất P-gp.

Ảnh hưởng của các thuốc khác đến ticagrelor:

Các chất ức chế enzym CYP3A4

• Các chất ức chế mạnh CYP3A4

- Dùng đồng thời ketoconazole 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) cũng có tác động tương tự và chống chỉ định dùng đồng thời các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 với ticagrelor. (xem phần *Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*)

• Các chất ức chế vừa CYP3A4

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

Các chất cảm ứng CYP3A

Dùng đồng thời rifampicin với ticagrelor làm giảm 73% C_{max} và 86% AUC của ticagrelor. C_{max} không đổi và giảm 46% AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính. Các chất cảm ứng CYP3A khác (ví dụ, dexamethasone, phenytoin, carbamazepine 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 tiếp xúc và hiệu quả của ticagrelor (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Cyclosporine (chất ức chế P-gp và CYP3A)

Dùng đồng thời cyclosporine (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 cyclosporine.

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, quinidine), 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. (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Khác

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

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

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 40mg. (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*)

- Atorvastatin: Dùng đồng thời atorvastatin và ticagrelor làm tăng 23% C_{max} và 36% AUC của acid atorvastatin. Các mức tăng AUC và C_{max} tương tự cũng ghi nhận được ở tất cả các chất chuyển hóa acid atorvastatin. Sự gia tăng này không có ý nghĩa lâm sàng.

- Không loại trừ ảnh hưởng tương tự của ticagrelor đến những statin khác cùng chuyển hóa qua enzym CYP3A4.

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 cisapride và các alkaloid chẹn kênh calci) vì ticagrelor có thể gây tăng mức tiếp xúc với những thuốc này. (xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*)

Các thuốc chuyển hóa qua enzym CYP2C9

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

Rosuvastatin

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

Thuốc tránh thai đường uống

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 tránh thai đường uống khi dùng đồng thời levonorgestrel và ethinyl estradiol với ticagrelor.

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 đồng thời 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 cyclosporine trong máu. Tác động của ticagrelor trên các cơ chất của P-gp chưa được nghiên cứu.

Các thuốc gây nhịp tim chậm

Do có ghi nhận hầu hết các trường hợp ngưng thất và rối loạn nhịp chậm đều không có triệu chứng, nên thận trọng khi dùng đồng thời ticagrelor với thuốc gây nhịp tim chậm. Tuy nhiên, không có bằng chứng ghi nhận các phản ứng ngoại ý đáng kể trên lâm sàng.

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 enzym chuyển angiotensin và thuốc ức chế thụ thể angiotensin khi cần dùng chung dài hạn và cũng được phối hợp với heparin, heparin trọng lượng phân tử thấp và chất ức chế GpIIb/IIIa tiêm tĩnh mạch dùng ngắn hạn. Không quan sát thấy bằng chứng về các tương tác bất lợi đáng kể trên lâm sàng với những thuốc này.

Dùng đồng thời ticagrelor với heparin, enoxaparin hoặc desmopressin không ảnh hưởng đến thời gian kích hoạt thromboplastin bán phần (activated partial thromboplastin time - aPTT), thời gian kích hoạt đông máu (activated coagulation time - ACT) hoặc phép phân tích yếu tố Xa. Tuy nhiên, do các tương tác dược lực có thể xảy ra, nên thận trọng khi kết hợp ticagrelor với các thuốc biến đổi sự đông máu.

Đã có báo cáo các trường hợp chảy máu trong da bất thường với các thuốc tái hấp thu chọn lọc serotonin (SSRI) (ví dụ, paroxetin, sertralin và citalopram), nên thận trọng khi dùng SSRI với ticagrelor do có thể gây tăng nguy cơ chảy máu.

Tương kỵ của thuốc

Do không có 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 hồ sơ an toàn

Hồ sơ an toàn của ticagrelor được đánh giá trong hai nghiên cứu thử nghiệm pha 3 lớn (PLATO và PEGASUS) bao gồm hơn 39000 bệnh nhân.

Trong nghiên cứu PLATO, bệnh nhân ở nhóm ticagrelor có tỷ lệ ngừng thuốc do phản ứng ngoại ý cao hơn nhóm clopidogrel (7,4% so với 5,4%). Trong nghiên cứu PEGASUS, bệnh nhân ở nhóm ticagrelor có tỷ lệ ngừng thuốc do phản ứng ngoại ý cao hơn nhóm ASA đơn thuần (16,1% ở nhóm ticagrelor 60 mg và ASA so với 8,5% ở nhóm ASA đơn thuần). Phản ứng ngoại ý thường gặp nhất ở bệnh nhân điều trị với ticagrelor là xuất huyết và khó thở.

Bảng tóm tắt phản ứng ngoại ý

Bảng 1. Phản ứng ngoại ý theo tần suất và hệ cơ quan:

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 ($<1/10.000$), không rõ tần suất (chưa xác định được từ những dữ liệu hiện có).

Bảng 1. Phản ứng ngoại ý theo tần suất và hệ cơ quan

Hệ cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Không rõ tần suất
Khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm u nang và polyp)			Chảy máu khối u ^a	
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Rối loạn chảy máu ^b			Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối ^c
Rối loạn hệ miễn dịch			Quá mẫn bao gồm phù mạch ^c	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Tăng acid uric huyết ^a	Bệnh gút/viêm khớp do gút		
Rối loạn tâm thần			Lú lẫn	
Rối loạn hệ thần kinh		Choáng vàng, ngất, đau đầu	Xuất huyết nội sọ ^m	
Rối loạn mắt			Xuất huyết mắt ^e	
Rối loạn tai và trong tai		Chóng mặt	Xuất huyết tai	
Rối loạn tim				Chậm nhịp tim, block nhĩ thất ^c
Rối loạn mạch		Hạ huyết áp		
Rối loạn hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất	Khó thở	Chảy máu hệ hô hấp ^f		
Rối loạn hệ tiêu hóa		Xuất huyết tiêu hóa ^g , tiêu chảy, buồn nôn, khó tiêu, táo bón	Xuất huyết sau phúc mạc	
Rối loạn da và mô dưới da		Chảy máu dưới da hoặc trong		

		da ^h , phát ban, ngứa		
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết			Chảy máu khớp ⁱ	
Rối loạn thận và tiết niệu		Xuất huyết đường tiết niệu ^j		
Rối loạn hệ thống sinh sản và vú			Chảy máu hệ thống sinh sản ^k	
Thông số xét nghiệm cận lâm sàng		Tăng creatinin máu ^d		
Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng sau khi làm thủ thuật		Xuất huyết sau khi làm thủ thuật, chảy máu do chấn thương ^l		

Mô tả các thuật ngữ:

- ^a ví dụ chảy máu do ung thư bàng quang, ung thư dạ dày, ung thư ruột kết.
- ^b ví dụ tăng bầm tím, tụ máu tự phát, xuất huyết tạng.
- ^c được xác định từ kinh nghiệm sau lưu hành.
- ^d tần suất được xác định từ quan sát trong phòng thí nghiệm (tăng acid uric từ giá trị ban đầu nhỏ hơn hoặc nằm trong khoảng tham chiếu đến lớn hơn giới hạn bình thường trên, tăng creatinin lớn hơn 50% giá trị ban đầu) và không phải là tần suất báo cáo phản ứng ngoại ý.
- ^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 nước, xuất huyết trực tràng, xuất huyết loét dạ dày.
- ^h ví dụ bầm máu, xuất huyết da, đốm xuất huyết.
- ⁱ ví dụ xuất huyết khớp, xuất huyết cơ.
- ^j ví dụ tiểu máu, viêm bàng đái xuất huyết.
- ^k ví dụ xuất huyết âm đạo, xuất tinh ra máu, xuất huyết sau mãn kinh.
- ^l ví dụ thâm tím, tụ máu do chấn thương, xuất huyết do chấn thương.
- ^m nghĩa là xuất huyết nội sọ tự phát, liên quan đến thủ thuật hoặc do chấn thương.

Mô tả các phản ứng ngoại ý

Xuất huyết

Nghiên cứu PLATO

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

Bảng 2 - Bảng ước tính Kaplan-Meier về tỷ lệ xuất huyết trong điều trị trong 12 tháng (PLATO)

	Ticagrelor 90 mg ngày 2 lần N=9235	Clopidogrel 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 phân loại xuất huyết:

Xuất huyết nặng gây tử vong/đe dọa tính mạng: Biểu hiện lâm sàng rõ ràng với lượng hemoglobin giảm $>50\text{g/L}$ hoặc ≥ 4 đơn vị hồng cầu được truyền vào máu; hoặc gây tử vong; hoặc xuất huyết nội sọ; hoặc xuất huyết trong ngoại tâm mạc kèm chèn ép tim cấp; hoặc sốc giảm thể tích máu hoặc hạ huyết áp nặng cần dùng thuốc tăng huyết áp hoặc phẫu thuật.

Xuất huyết nặng khác: Biểu hiện lâm sàng rõ ràng với lượng hemoglobin giảm $30\text{-}50\text{ g/L}$ hoặc $2\text{-}3$ đơn vị hồng cầu được truyền vào máu; hoặc không có khả năng hoạt động.

Xuất huyết nhẹ: Cần can thiệp y tế để ngừng/điều trị xuất huyết.

Xuất huyết nặng theo phân độ TIMI: Biểu hiện lâm sàng rõ ràng với lượng hemoglobin giảm $> 50\text{ g/L}$ hoặc xuất huyết nội sọ.

Xuất huyết nhẹ theo phân độ TIMI: Biểu hiện lâm sàng rõ ràng với lượng hemoglobin giảm $30\text{-}50\text{ g/L}$.

* giá trị p được tính toán từ mô hình mối nguy theo tỷ lệ Cox với nhóm xử lý là biến giải thích duy nhất.

Ticagrelor và clopidogrel không khác nhau về tỷ lệ xuất huyết nặng gây tử vong/đe dọa tính mạng trong nghiên cứu PLATO, tổng số ca xuất huyết nặng trong nghiên cứu PLATO, xuất huyết nặng hoặc xuất huyết nhẹ theo phân độ TIMI (Bảng 2). Tuy nhiên, tỷ lệ kết hợp xuất huyết nặng và xuất huyết nhẹ trong nghiên cứu PLATO xảy ra ở nhóm ticagrelor nhiều hơn so với clopidogrel. Một số ít bệnh nhân trong nghiên cứu PLATO đã tử vong do xuất huyết: 20 (0,2%) bệnh nhân dùng ticagrelor và 23 (0,3%) bệnh nhân dùng clopidogrel.

Tuổi, giới tính, cân nặng, chủng tộc, khu vực địa lý, các tình trạng bệnh lý mắc kèm, điều trị kết hợp và tiền sử bệnh, bao gồm cả tiền sử đột quỵ hoặc cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, tất cả đều không dự đoán xuất huyết nặng trên phân nhóm không can thiệp hoặc tổng dân số tham gia vào nghiên cứu PLATO. Vì 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 số 1584 bệnh nhân (12% dân số nghiên cứu) trải qua phẫu thuật bắc cầu mạch vành (CABG) bị xuất huyết nặng gây tử vong/đe dọa tính mạng và không có sự khác biệt giữa các nhóm điều trị. Xuất huyết gây tử vong xảy ra ở 6 bệnh nhân phẫu thuật bắc cầu mạch vành.

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

Ticagrelor và clopidogrel không khác 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 tổng số ca xuất huyết nặng theo định nghĩa của PLATO, xuất huyết nặng theo phân độ TIMI và tổng số ca xuất huyết nặng và nhẹ theo phân độ TIMI thường gặp hơn với ticagrelor. Tương tự, khi loại trừ tất cả các ca xuất huyết có liên quan đến can thiệp, tỷ lệ xuất huyết xuất hiện ở nhóm ticagrelor cao hơn so với clopidogrel (Bảng 2). Việc ngừng điều trị do xuất huyết trên phân nhóm không can thiệp thường gặp ở nhóm ticagrelor (2,9%) hơn clopidogrel (1,2%; $p<0,001$).

Xuất huyết nội sọ:

Xuất huyết nội sọ ở phân nhóm không can thiệp xảy ra nhiều hơn khi dùng ticagrelor ($n=27$ ca xuất huyết trên 26 bệnh nhân, 0,3%) so với clopidogrel ($n=14$ ca xuất huyết, 0,2%), trong đó 11 ca xuất huyết với ticagrelor và 1 ca do clopidogrel gây tử vong. Không có sự khác biệt về tỷ lệ xuất huyết gây tử vong trên tổng số nghiên cứu.

Nghiên cứu PEGASUS

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

Bảng 3 - Bảng ước tính Kaplan-Meier về tỷ lệ xuất huyết trong điều trị trong 36 tháng (PEGASUS)

	Ticagrelor 60 mg x 2 lần/ngày + ASA N=6958		ASA đơn thuần N=6996	
Điểm cuối an toàn	KM%	Tỷ lệ nguy hiểm (KTC 95%)	KM%	giá trị p
Các loại xuất huyết theo phân độ TIMI				
Xuất huyết nặng theo phân độ TIMI	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	<0,0001
Xuất huyết gây 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
Xuất huyết nặng khác theo phân độ TIMI	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	<0,0001
Xuất huyết nặng hoặc nhẹ theo phân độ TIMI	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	<0,0001
Xuất huyết nặng hoặc nhẹ hoặc cần chăm sóc y tế theo phân độ TIMI	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	<0,0001
Các loại xuất huyết theo nghiên cứu PLATO				
Xuất huyết nặng theo nghiên cứu PLATO	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	<0,0001
Xuất huyết gây tử vong/đe dọa tính mạng	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	<0,0001
Xuất huyết nặng khác theo nghiên cứu PLATO	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	<0,0001
Xuất huyết nặng hoặc nhẹ theo nghiên cứu PLATO	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	<0,0001

Định nghĩa phân loại xuất huyết:

Xuất huyết nặng theo phân độ TIMI: Xuất huyết gây tử vong, hoặc bất kỳ xuất huyết nội sọ nào, hoặc có dấu hiệu xuất huyết rõ ràng trên lâm sàng liên quan đến giảm hemoglobin (Hgb) ≥ 50 g/L, hoặc khi không có Hgb, hematocrit (Hct) giảm 15%.

Xuất huyết gây tử vong: Xuất huyết trực tiếp dẫn đến tử vong trong vòng 7 ngày.

ICH: Xuất huyết nội sọ.

Xuất huyết nặng khác theo phân độ TIMI: Xuất huyết nặng không gây tử vong không bao gồm xuất huyết nội sọ theo phân độ TIMI.

Xuất huyết nhẹ theo phân độ TIMI: Biểu hiện lâm sàng rõ ràng với lượng hemoglobin giảm 30-50 g/L.

Xuất huyết cần chăm sóc y tế theo phân độ TIMI: Yêu cầu can thiệp, hoặc dẫn đến nhập viện, hoặc đánh giá y tế.

Xuất huyết gây tử vong/đe dọa tính mạng theo nghiên cứu PLATO: Xuất huyết gây tử vong, hoặc bất kỳ xuất huyết nội sọ nào, hoặc xuất huyết trong ngoại tâm mạc kèm chèn ép tim cấp; hoặc sốc giảm thể tích máu hoặc hạ huyết áp nặng cần dùng thuốc tăng huyết áp/thuốc tăng co bóp hoặc phẫu thuật hoặc có biểu hiện lâm sàng với mức giảm hemoglobin > 50 g/L hoặc ≥ 4 đơn vị hồng cầu được truyền vào máu.

Xuất huyết nặng khác theo nghiên cứu PLATO: Tàn tật đáng kể, hoặc có biểu hiện lâm sàng rõ ràng với lượng hemoglobin giảm 30-50 g/L, hoặc 2-3 đơn vị hồng cầu được truyền vào máu.

Xuất huyết nhẹ theo nghiên cứu PLATO: Cần can thiệp y tế để ngừng/điều trị xuất huyết.

Trong nghiên cứu PEGASUS, tỷ lệ xuất huyết nặng theo phân độ TIMI khi dùng ticagrelor 60 mg hai lần mỗi ngày cao hơn so với dùng ASA đơn thuần. Không thấy tăng nguy cơ xuất huyết gây tử vong và chỉ thấy tăng nhẹ xuất huyết nội sọ so với điều trị bằng ASA đơn thuần. Có rất ít trường hợp xuất huyết gây tử vong trong nghiên cứu, 11 (0,3%) bệnh nhân dùng ticagrelor 60 mg và 12 (0,3%) bệnh nhân dùng ASA đơn thuần. Nguy cơ gia tăng xuất huyết nặng theo phân độ TIMI quan sát được khi dùng ticagrelor 60 mg chủ yếu là do tần suất cao hơn của xuất huyết nặng khác theo phân độ TIMI do các biến cố ngoại ý trên đường tiêu hóa cao hơn.

Các mô hình xuất huyết gia tăng tương tự như xuất huyết nặng theo phân độ TIMI đã quan sát thấy đối với xuất huyết nặng hoặc nhẹ theo phân độ TIMI và xuất huyết nặng theo nghiên cứu PLATO và xuất huyết nặng hoặc nhẹ theo nghiên cứu PLATO (xem Bảng 3). Việc ngừng điều trị do xuất huyết thường xảy ra ở nhóm ticagrelor 60 mg so với nhóm ASA đơn thuần (lần lượt là 6,2% và 1,5%). Phần lớn các trường hợp xuất huyết ở mức độ ít nghiêm trọng hơn (được phân loại là xuất huyết cần chăm sóc y tế theo phân độ TIMI), ví dụ như chảy máu cam, bầm tím và tụ máu.

Đặc điểm xuất huyết của ticagrelor 60 mg nhất quán ở nhiều phân nhóm được xác định trước (ví dụ theo độ tuổi, giới tính, cân nặng, chủng tộc, khu vực địa lý, các tình trạng bệnh lý mắc đồng thời, điều trị kết hợp và tiền sử bệnh) đối với xuất huyết nặng theo phân độ TIMI, xuất huyết nặng hoặc nhẹ theo phân độ TIMI và xuất huyết nặng theo nghiên cứu PLATO.

Xuất huyết nội sọ

Xuất huyết nội sọ tự phát được báo cáo với tỷ lệ tương tự ở nhóm ticagrelor 60 mg và nhóm ASA đơn thuần (n=13, 0,2% ở cả hai nhóm điều trị). Có sự gia tăng nhẹ xuất huyết nội sọ do chấn thương hoặc phẫu thuật ở nhóm ticagrelor 60 mg, (n=15, 0,2%) so với nhóm ASA đơn thuần (n=10, 0,1%). Có 6 trường hợp xuất huyết nội sọ gây tử vong ở nhóm ticagrelor 60 mg và 5 trường hợp xuất huyết nội sọ gây tử vong ở nhóm ASA đơn thuần. Tỷ lệ xuất huyết nội sọ thấp ở cả hai nhóm điều trị do bệnh lý đi kèm và các yếu tố nguy cơ tim mạch đáng kể ở đối tượng nghiên cứu.

Khó thở

Khó thở, cảm giác không thể thở được, được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng ticagrelor. Trong nghiên cứu PLATO, các biến cố ngoại ý (AEs) khó thở (khó thở, khó thở khi nghỉ ngơi, khó thở khi gắng sức, khó thở kịch phát về đêm và khó thở về đêm), được báo cáo ở 13,8% bệnh nhân điều trị bằng ticagrelor và 7,8% bệnh nhân điều trị bằng clopidogrel. Các nhà nghiên cứu đã xem xét là khó thở ở 2,2% bệnh nhân dùng ticagrelor và 0,6% dùng clopidogrel có liên quan đến điều trị trong nghiên cứu PLATO và chỉ một số ít trường hợp được coi là nghiêm trọng (0,14% ticagrelor; 0,02% clopidogrel). Hầu hết các triệu chứng khó thở được báo cáo ở mức độ từ nhẹ đến trung bình và hầu hết các báo cáo chỉ bị khó thở một lần ngay sau khi bắt đầu điều trị.

So với clopidogrel, bệnh nhân hen suyễn/bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính được điều trị bằng ticagrelor có thể tăng nguy cơ bị khó thở không nghiêm trọng (3,29% ticagrelor so với 0,53% clopidogrel) và khó thở nghiêm trọng (0,38% ticagrelor so với 0,00% clopidogrel). Tính theo nguy cơ tuyệt đối, nguy cơ này cao hơn nguy cơ trên tổng dân số bệnh nhân trong nghiên cứu PLATO. Nên thận trọng khi sử dụng ticagrelor ở những bệnh nhân có tiền sử hen suyễn và/hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

Khoảng 30% trường hợp tự hồi phục trong vòng 7 ngày. Nghiên cứu PLATO bao gồm những bệnh nhân ban đầu đã bị suy tim sung huyết, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính hoặc hen suyễn; những bệnh nhân này và người cao tuổi có khuynh hướng bị khó thở nhiều hơn. Trên nhóm ticagrelor, 0,9% bệnh nhân ngừng thuốc nghiên cứu vì khó thở so với 0,1% dùng clopidogrel. Tỷ lệ khó thở cao hơn khi dùng ticagrelor không liên quan đến bệnh tim hoặc phổi mới hoặc nặng hơn. Ticagrelor không ảnh hưởng đến các xét nghiệm chức năng phổi.

Trong nghiên cứu PEGASUS, khó thở được báo cáo ở 14,2% bệnh nhân dùng ticagrelor 60 mg hai lần mỗi ngày và ở 5,5% bệnh nhân dùng ASA đơn thuần. Giống như trong nghiên cứu PLATO, hầu hết các trường hợp khó thở được báo cáo đều có mức độ từ nhẹ đến trung bình. Những bệnh nhân báo cáo khó thở có xu hướng lớn tuổi hơn và thường xuyên bị khó thở, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính hoặc hen suyễn ở thời điểm ban đầu.

Xét nghiệm

Tăng acid uric: Trong nghiên cứu PLATO, acid uric huyết thanh tăng cao hơn giới hạn bình thường trên ở 22% bệnh nhân dùng ticagrelor so với 13% bệnh nhân dùng clopidogrel. Các con số tương ứng ở nghiên cứu PEGASUS lần lượt là 9,1%, 8,8% và 5,5% đối với nhóm dùng ticagrelor 90 mg, ticagrelor 60 mg và giả dược. Acid uric huyết thanh trung bình tăng khoảng 15% ở nhóm ticagrelor so với khoảng 7,5% ở nhóm clopidogrel và sau khi ngừng điều trị, giảm xuống khoảng 7% ở nhóm ticagrelor nhưng không thấy giảm ở nhóm clopidogrel. Trong nghiên cứu PEGASUS, nồng độ acid uric huyết thanh trung bình tăng có hồi phục lần lượt là 6,3% và 5,6% ở nhóm ticagrelor 90 mg và ticagrelor 60 mg, so với mức giảm 1,5% ở nhóm dùng giả dược. Trong nghiên cứu PLATO, tần suất viêm khớp do gút ở nhóm ticagrelor là 0,2% so với 0,1% ở nhóm clopidogrel. Các con số tương ứng về bệnh gút/viêm khớp do gút ở nghiên cứu PEGASUS lần lượt là 1,6%, 1,5% và 1,1% ở nhóm ticagrelor 90 mg, ticagrelor 60 mg và giả dược.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều

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

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

Hiện nay chưa có thuốc giải độc để đảo ngược tác động của ticagrelor và không thể phân tách ticagrelor. (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*)

Cách xử trí

Xử trí khi quá liều nên tuân theo thực hành y khoa chuẩn. Ảnh hưởng của việc dùng quá liều ticagrelor làm kéo dài thời gian chảy máu liên quan đến ức chế tiểu cầu. Nếu có xuất huyết, nên tiến hành các biện pháp hỗ trợ thích hợp.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

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

Mã ATC: B01AC24.

Cơ chế tác dụng:

- Ticagrelor, một thành phần của nhóm hóa học cyclopentyltriazolopyrimidine (CPTP), một thuốc dạng uống, có tác động trực tiếp, đối kháng thụ thể P2Y₁₂ chọn lọc và tương tác thuận nghịch, ngăn cản quá trình hoạt hóa và kết tập tiểu cầu phụ thuộc P2Y₁₂ qua trung gian ADP adenosin diphosphate. Ticagrelor không ngăn cản gắn kết với ADP, nhưng khi gắn với thụ thể P2Y₁₂ sẽ ngăn chặn việc dẫn truyền tín hiệu cảm ứng ADP. Vì tiểu cầu tham gia vào quá trình khởi phát và/hoặc phát triển các biến chứng huyết khối của bệnh xơ vữa động mạch, việc ức chế chức năng tiểu cầu đã được chứng minh là làm giảm nguy cơ tai biến tim mạch như tử vong, nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ.

- Ticagrelor, cũng làm tăng nồng độ adenosin nội sinh tại chỗ bằng cách ức chế chất vận chuyển cân bằng nucleoside-1 (ENT-1).

- Ticagrelor đã được ghi nhận là làm tăng tác động cảm ứng adenosin sau đây ở người khỏe mạnh và bệnh nhân ACS: giãn mạch (xác định bằng cách tăng lưu lượng máu mạch vành ở người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân ACS; đau đầu), ức chế chức năng tiểu cầu (máu toàn phần của người khi quan sát trong phòng thí nghiệm) và khó thở. Tuy nhiên, mối liên hệ giữa các ca ghi nhận tăng adenosin và kết quả lâm sàng (ví dụ: tỷ lệ mắc bệnh - tử vong) chưa được làm sáng tỏ rõ ràng.

Tác dụng 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 180mg vào khoảng 41%, hiệu quả ức chế kết tập tiểu cầu (IPA) tối đa là 89% sau khi dùng thuốc 2 - 4 giờ và duy trì tiếp 2 - 8 giờ. 90% bệnh nhân có mức độ ức chế kết tập tiểu cầu (IPA) cuối cùng là >70% sau hai giờ dùng thuốc.

Tác động tồn dư: Nếu có kế hoạch phẫu thuật bắc cầu mạch vành, có tăng nguy cơ xuất huyết so với clopidogrel nếu ngưng dùng ticagrelor chưa đủ 96 giờ trước khi tiến hành phẫu thuật.

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

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Ticagrelor cho thấy dược 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 1260mg.

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 90mg ticagrelor lúc đói, nồng độ đỉnh C_{max} đạt 529ng/ml và diện tích dưới đường cong AUC là 3,451 ng*h/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 87,5L. 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.

63A-C
3 TY
TH
NH VIÊN
PHẨM
TIN
Ồ CHỈ

- 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 đối tượng 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 cá thể nghiên cứu. Sự khác biệt này không có ý nghĩa lâm sàng. (xem phần *Liều dùng và cách dùng*).

- *Trẻ em*: Ticagrelor chưa được nghiên cứu trên đối tượng trẻ em. (xem phần *Liều dùng và cách dùng và Đặc Tính Dược Lực Học*).

- *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 và chất chuyển hóa có hoạt tính 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 < 30ml/phút) so với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. (xem phần *Liều dùng và cách dùng*).

- *Bệnh nhân suy gan*: Nồng độ đỉnh C_{max} và diện tích dưới đường cong AUC của ticagrelor ở những bệnh nhân suy gan nhẹ cao hơn lần lượt là 12% và 23% so với những người khỏe mạnh bình thường (xem phần *Liều dùng và cách dùng*). Ticagrelor không được nghiên cứu trên những bệnh nhân bị suy gan vừa hoặc nặng và chống chỉ định trên những bệnh nhân này (xem phần *Chống Chỉ Định 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.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 4 vỉ x 14 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Điều kiện bảo quản: Bảo quản dưới 30°C, trong bao bì ban đầu.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: Nhà sản xuất.

TÊN VÀ ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Sản xuất bởi:

NOBEL ILAC SANAYII VE TICARET A.S.

Sancaklar Mah. Eski Akcakoca, Cad. No: 299 81100 Duzce – Turkey (Thổ Nhĩ Kỳ)