

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx Thuốc kê đơn

VIÊN NÉN BAO PHIM TOPOGIS

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Công thức cho 1 viên nén Topogis 60:

Thành phần hoạt chất: Ticagrelor 60 mg

Thành phần tá dược: (Lactose monohydrate, cellulose vi tinh thể 101, natri croscarmellose, natri starch glycolate, magnesi stearate, talc, hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) 606, polyethylen glycol (PEG) 6000, titan dioxit).

Công thức cho 1 viên nén Topogis 90:

Thành phần hoạt chất: Ticagrelor 90 mg

Thành phần tá dược: (Lactose monohydrate, cellulose vi tinh thể 101, natri croscarmellose, natri starch glycolate, magnesi stearate, talc, hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) 606, polyethylen glycol (PEG) 6000, titan dioxit).

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim màu trắng, hai mặt lõm, tròn, hình tròn.

CHỈ ĐỊNH

Topogis dùng 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 hoặc nhồi máu cơ tim có ST chênh lên, gồm bệnh nhân được điều trị nội khoa và bệnh nhân được can thiệp mạch vành qua da hoặc phẫu thuật bắc cầu mạch vành).

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Cách dùng:

Dùng đường uống. Topogis có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Với bệnh nhân khó nuốt nguyên viên, có thể nghiền viên thành dạng bột và phân tán trong nửa cốc nước rồi uống ngay. Tráng lại cốc bằng nửa cốc nước và uống hết.

Cũng có thể đưa thuốc qua ống thông dạ dày. Cần tráng lại ống thông dạ dày với nước để đảm bảo đưa hết thuốc vào dạ dày.

Liều dùng: Bệnh nhân được điều trị bằng Topogis nên dùng kèm ASA liều 75 – 150 mg hàng ngày, ngoại trừ trường hợp chống chỉ định.

Hội chứng mạch vành cấp

Khởi đầu điều trị bằng Topogis với liều nạp 180 mg. Sau đó dùng liều duy trì 90 mg x 2 lần/ngày.

Thời gian dùng liều duy trì 90 mg x 2 lần/ngày khuyến cáo trong 12 tháng đối với bệnh nhân có hội chứng vành cấp ngoại trừ trường hợp có chỉ định trên lâm sàng cần phải ngừng thuốc.

Tiền sử nhồi máu cơ tim

Khuyến cáo liều 60 mg x 2 lần/ngày với bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim ít nhất một năm và nguy cơ cao thiếu máu cục bộ cần điều trị kéo dài. Ở những bệnh nhân hội chứng mạch cấp kèm theo nguy cơ xơ vữa huyết khối đã có một năm đầu điều trị dùng Topogis hay các thuốc khác có tác dụng ức chế receptor adenosine diphosphate (ADP) có thể bắt đầu điều trị với liều 60 mg x 2 lần/ngày, không cần ngắt quãng.

Liều 60 mg x 2 lần/ngày cũng có thể được bắt đầu với những bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim trong vòng 2 năm hay bệnh nhân trong vòng một năm ngừng điều trị với các chất ức chế thụ thể ADP.

Có rất ít dữ liệu về hiệu quả và sự an toàn của ticagrelor nếu kéo dài điều trị vượt quá 3 năm.

Nếu cần chuyển đổi, nên dùng liều đầu tiên của Topogis sau 24 giờ từ thời điểm dùng liều cuối cùng thuốc chống huyết khối khác.

Quên liều

Bỏ qua liều đã quên và uống liều tiếp theo như bình thường.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Không cần hiệu chỉnh liều.

Bệnh nhân suy thận

Không cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận. Không có thông tin về điều trị trên bệnh nhân lọc máu cầu thận, do đó không khuyến cáo dùng thuốc trên những bệnh nhân này.

Bệnh nhân suy gan

Ticagrelor chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan vừa hoặc nặng, chống chỉ định dùng ticagrelor trên những bệnh nhân này.

Bệnh nhân suy thận nhẹ không cần phải hiệu chỉnh liều.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của ticagrelor trên trẻ < 18 tuổi chưa được nghiên cứu. Thiếu dữ liệu trên nhóm đối tượng này.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với ticagrelor hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào khác.
- Đang bị chảy máu do bệnh lý
- Có tiền sử xuất huyết nội sọ
- Suy gan vừa đến nặng
- Chống chỉ định sử dụng đồng thời ticagrelor với các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 (như ketoconazol, clarithromycin, nefazondon, ritonavir, atazanavir) do có thể làm tăng đáng kể nồng độ của ticagrelor.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Viên nén bao phim Topogis có chứa lactose monohydrate:

Không nên dùng thuốc này cho Bệnh nhân có vấn đề hiếm gặp về di truyền như không dung nạp galactose, thiếu hụt một phần lactase hay kém hấp thu glucose-galactose.

Nguy cơ chảy máu

Việc sử dụng ticagrelor trên bệnh nhân có nguy cơ cao chảy máu cần được cân nhắc, đảm bảo sự cân bằng giữa hiệu quả phòng ngừa huyết khối do xơ vữa động mạch và nguy cơ chảy máu. Nếu cần sử dụng thuốc, cần sử dụng thận trọng trên nhóm bệnh nhân sau:

- Bệnh nhân có nguy cơ chảy máu (do mới bị chấn thương, mới phẫu thuật, rối loạn đông máu hoặc mới xuất huyết tiêu hoá). Chống chỉ định sử dụng ticagrelor trên bệnh nhân đang bị chảy máu do bệnh lý, bệnh nhân có tiền sử xuất huyết nội sọ và bệnh nhân suy gan nặng.
- Bệnh nhân dùng đồng thời các thuốc làm tăng nguy cơ chảy máu (NSAID, thuốc chống đông máu đường uống và/hoặc thuốc làm tiêu sợi huyết) trong vòng 24 giờ với ticagrelor.

Truyền tiêu cầu không làm đảo ngược tác dụng kháng tiêu cầu của ticagrelor trên tình nguyện viên khỏe mạnh và không thích hợp dùng trên lâm sàng khi xảy ra chảy máu. Sử dụng đồng thời ticagrelor với desmopressin không làm giảm thời gian chảy máu, do đó desmopressin không có hiệu quả trong kiểm soát tình trạng xuất huyết trên lâm sàng.

Thuốc chống tiêu sợi huyết (acid aminocaproic, acid tranexamic) và/hoặc yếu tố tái tổ hợp yếu tố VII_a có thể giúp tăng cầm máu. Ticagrelor có thể tái sử dụng sau khi nguyên nhân gây chảy máu được xác định và kiểm soát.

Phẫu thuật

Nên khuyên bệnh nhân báo cho bác sĩ và nha sĩ nếu đang dùng ticagrelor trước bất kỳ phẫu thuật nào và trước khi dùng thuốc khác.

Trên bệnh nhân bắc cầu mạch vành trong nghiên cứu PLATO, tỷ lệ xuất huyết ở nhóm dùng ticagrelor cao hơn so với clopidogrel khi ngừng thuốc trong vòng 1 ngày trước phẫu thuật nhưng tỷ lệ gây xuất huyết nặng tương tự clopidogrel sau khi ngừng thuốc ≥ 2 ngày trước phẫu thuật. Nếu bệnh nhân cần tiến hành phẫu thuật bắc cầu mạch vành mà không quá cần đến tác dụng kháng tiêu cầu, nên ngừng ticagrelor 7 ngày trước khi phẫu thuật.

Bệnh nhân trước đó bị đột quỵ do thiếu máu cục bộ

Bệnh nhân có hội chứng vành cấp trước đó bị đột quỵ do thiếu máu cục bộ có thể được điều trị bằng ticagrelor lên đến 12 tháng (nghiên cứu PLATO).

Trong nghiên cứu PEGASUS, bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim trước đó bị đột quỵ do thiếu máu cục bộ không được tham gia vào nghiên cứu. Do đó, thiếu dữ liệu sử dụng thuốc trên nhóm bệnh nhân này. Không khuyến cáo điều trị bằng ticagrelor > 1 năm trên những bệnh nhân này.

Suy gan

Chống chỉ định dùng ticagrelor trên bệnh nhân suy gan vừa hoặc nặng.

Bệnh nhân có nguy cơ chậm nhịp tim

Dựa vào quan sát mô tả các bệnh nhân ngừng thất không có triệu chứng trong các nghiên cứu lâm sàng trước đó, bệnh nhân có nguy cơ cao chậm nhịp tim (như bệnh nhân có hội chứng nút xoang bệnh lý không đặt máy tạo nhịp tim nhân tạo, block nhĩ thất giai đoạn 2 hoặc 3 hoặc ngắt do chậm nhịp tim) đã bị loại trừ khỏi các nghiên cứu lâm sàng PLATO khi đánh giá tính an toàn và hiệu quả của ticagrelor. Do thiếu dữ liệu thực tế trên lâm sàng, ticagrelor nên được sử dụng cẩn trọng trên những bệnh nhân này.

Ngoài ra, cần thận trọng khi sử dụng ticagrelor đồng thời với các thuốc làm chậm nhịp tim. Tuy nhiên, không có bằng chứng về các tác dụng không mong muốn đáng kể trên lâm sàng quan sát được trong thử nghiệm PLATO sau khi sử dụng đồng thời ≥ 1 thuốc có khả năng làm chậm nhịp tim (96% các trường hợp dùng thuốc chẹn β , 33% các trường hợp dùng thuốc chẹn kênh calci diltiazem và verapamil và 4% các trường hợp dùng digoxin).

Trong phân nhóm có theo dõi điện tâm đồ liên tục 24 giờ (Holter) của nghiên cứu PLATO, có nhiều hơn bệnh nhân ngừng thất ≥ 3 giây khi dùng ticagrelor so với clopidogrel trong suốt giai đoạn cấp tính của tình trạng hội chứng vành cấp. Sự tăng các trường hợp ngừng thất phát hiện được trong phân nhóm có theo dõi điện tâm đồ liên tục 24 giờ (Holter) gây ra bởi ticagrelor cao hơn trên nhóm bệnh nhân suy tim mạn tính so với tất cả các đối tượng nghiên cứu trong suốt giai đoạn cấp tính của hội chứng vành cấp, nhưng không xảy ra tại thời điểm 1 tháng dùng ticagrelor so với clopidogrel. Không có hậu quả lâm sàng ngoại ý nào liên quan đến sự mất cân bằng này (bao gồm ngắt hoặc đặt máy tạo nhịp tim nhân tạo) trong nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu.

Khó thở

Đã có báo cáo về tình trạng khó thở xảy ra trên bệnh nhân điều trị bằng ticagrelor. Khó thở thường ở mức độ nhẹ đến trung bình và thường khắc phục được mà không cần phải ngừng điều trị. Bệnh nhân hen phế quản, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) có thể có nguy cơ khó thở cao hơn khi dùng ticagrelor. Cần sử dụng thận trọng ticagrelor trên những bệnh nhân có tiền sử hen phế quản và/hoặc COPD. Cơ chế của phản ứng này chưa được làm rõ. Bệnh nhân có báo cáo về tình trạng khó thở mới, kéo dài hoặc nặng lên cần được kiểm tra một cách đầy đủ; nếu bệnh nhân không chịu đựng được nữa, cần ngừng dùng ticagrelor.

Tăng creatinin

Nồng độ creatinin có thể tăng lên trong suốt thời gian điều trị bằng ticagrelor. Cơ chế vẫn chưa được làm rõ. Cần kiểm tra chức năng thận sau một tháng điều trị và sau đó căn cứ vào tình hình thực tế hàng ngày. Đặc biệt chú ý đến bệnh nhân ≥ 75 tuổi, bệnh nhân suy thận trung bình/nặng và bệnh nhân đang sử dụng đồng thời với các thuốc chẹn thụ thể angiotensin (ARB).

Tăng acid uric

Nồng độ acid uric máu có thể tăng trong suốt quá trình điều trị bằng ticagrelor. Cần thận trọng khi dùng ticagrelor trên bệnh nhân có tiền sử tăng acid uric máu hoặc viêm khớp do gout. Để phòng tránh nguy cơ, không khuyến khích sử dụng ticagrelor trên bệnh nhân có bệnh thận do acid uric.

Khác

Dựa vào mối liên quan trong nghiên cứu PLATO giữa liều duy trì ASA và hiệu quả của ticagrelor so với clopidogrel, không khuyến cáo sử dụng đồng thời ticagrelor và liều cao ASA (> 300 mg).

Ngừng sử dụng Topogis

Tránh đột ngột ngừng sử dụng ticagrelor. Nếu phải tạm thời ngưng dùng 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 ticagrelor làm tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim, huyết khối ở ống stent và tử vong.

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 sử dụng biện pháp tránh thai phù hợp trong suốt quá trình dùng thuốc.

Phụ nữ có thai

Thiếu dữ liệu về sử dụng ticagrelor trên phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc gây độc tính đến quá trình sinh sản. Không khuyến cáo dùng ticagrelor cho phụ nữ có thai.

Khả năng sinh sản

Nghiên cứu trên động vật cho thấy ticagrelor không gây ảnh hưởng đến khả năng sinh sản ở cả giống đực và giống cái.

Phụ nữ cho con bú

Dữ liệu dược lý/độc tính trên động vật cho thấy ticagrelor và chất chuyển hóa có hoạt tính được bài tiết qua sữa. Nguy cơ xảy ra trên trẻ sơ sinh bú mẹ không được loại trừ. Cần cân nhắc giữa lợi ích điều trị và nguy cơ xảy ra trên trẻ bú mẹ để đưa ra quyết định hoặc là ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng ticagrelor.

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

Ticagrelor không gây ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Đã có báo cáo về tình trạng chóng mặt và lú lẫn khi đang điều trị bằng ticagrelor. Nếu gặp phải những triệu chứng này, bệnh nhân cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc:

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

Ảnh hưởng của các thuốc khác đến ticagrelor

Các thuốc bị chuyển hóa bởi CYP3A4

- *Thuốc ức chế CYP3A4*

Các thuốc ức chế mạnh CYP3A4: Sử dụng đồng thời ticagrelor cùng với ketoconazol làm tăng giá trị C_{max} và AUC của ticagrelor tương ứng gấp 2,3 lần và 7,3 lần. C_{max} và AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính giảm tương ứng là 89% và 56%. Các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 khác (clarithromycin, nefazodon, ritonavir và atazanavir) cũng được dự đoán là gây ảnh hưởng tương tự, do đó chống chỉ định sử dụng đồng thời ticagrelor với các thuốc này.

Các thuốc ức chế trung bình CYP3A4: Sử dụng đồng thời ticagrelor cùng với diltiazem làm tăng C_{max} của ticagrelor tăng 69% và AUC tăng 2,7 lần; C_{max} của chất chuyển hóa có hoạt tính giảm 38% và AUC không thay đổi. Ticagrelor không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương của diltiazem. Các thuốc ức chế trung bình CYP3A4 khác (như amprenavir, aprepitant, erythromycin và fluconazol) được dự đoán là có ảnh hưởng tương tự và có thể sử dụng đồng thời cùng ticagrelor.

- *Thuốc cảm ứng CYP3A*

Sử dụng đồng thời ticagrelor với rifampicin cho thấy giá trị C_{max} và AUC của ticagrelor giảm tương ứng là 73% và 86%. C_{max} của chất chuyển hóa có hoạt tính không biến đổi và AUC giảm 46%. Các thuốc cảm ứng CYP3A khác (như phenytoin, carbamazepin và phenobarbital) được dự đoán làm giảm nồng độ của ticagrelor. Sử dụng đồng thời ticagrelor với các thuốc cảm ứng CYP3A mạnh có thể làm giảm nồng độ và hiệu quả điều trị của ticagrelor. Không khuyến khích sử dụng đồng thời ticagrelor với các thuốc này.

Cyclosporin (thuốc ức chế P-gp và CYP3A)

Sử dụng đồng thời ticagrelor với cyclosporin (600 mg) làm tăng C_{max} và AUC của ticagrelor tương ứng là 2,3 lần và 2,8 lần. AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính tăng 32% và C_{max} giảm 15% khi dùng cùng cyclosporin.

Thiếu dữ liệu sẵn có về sử dụng đồng thời ticagrelor với các thuốc khác gây ức chế mạnh P-gp và ức chế trung bình CYP3A4 (như verapamil, quinidin) cũng có thể làm tăng nồng độ của ticagrelor. Nếu cần thiết phải sử dụng đồng thời ticagrelor với các thuốc này, cần phải thận trọng.

Những chất khác

Các nghiên cứu tương tác dược lý lâm sàng cho thấy dùng đồng thời ticagrelor với heparin, enoxaparin và aspirin hoặc desmopressin không có bất kỳ ảnh hưởng nào đến dược động học của ticagrelor hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính hoặc lên tác dụng kết tập tiểu cầu kích thích bởi ADP so với dùng ticagrelor đơn độc. Nếu được sử dụng đồng thời trên lâm sàng ticagrelor và các thuốc làm thay đổi quá trình cầm máu, cần thận trọng.

Nồng độ ticagrelor tăng gấp 2 lần sau khi dùng cùng với lượng lớn nước ép bưởi (3 x 200 ml) trong nhiều ngày. Mức độ tăng nồng độ thuốc chưa dự đoán được trên lâm sàng trên hầu hết các bệnh nhân.

Ảnh hưởng của ticagrelor đến các thuốc khác

Các thuốc chuyển hóa bởi CYP3A4

Simvastatin: dùng đồng thời ticagrelor cùng với simvastatin làm tăng C_{max} và AUC của simvastatin tương ứng là 81% và 56%; C_{max} và AUC của acid simvastatin tăng tương ứng là 64% và 52% và một số bệnh nhân tăng

gấp 2 đến 3 lần. Dùng đồng thời ticagrelor với simvastatin liều > 400 mg/ngày có thể gây ra tác dụng không mong muốn của simvastatin và có thể cần đánh giá lại để so sánh với hiệu quả điều trị. Simvastatin không gây ảnh hưởng đến nồng độ ticagrelor trong huyết tương. Ticagrelor có thể gây ảnh hưởng tương tự đến lovastatin. Không khuyến cáo dùng ticagrelor cùng với simvastatin ở các mức liều khác nhau hoặc liều lovastatin > 40 mg.

Atorvastatin: Ticagrelor khi dùng cùng atorvastatin có thể làm tăng C_{max} và AUC của acid atorvastatin tương ứng là 23% và 36%. AUC và C_{max} tăng cũng quan sát được với tất cả các chất chuyển hóa của acid atorvastatin. Sự tăng này không gây ảnh hưởng đáng kể trên lâm sàng.

Ảnh hưởng tương tự đến các statin chuyển hóa bởi CYP3A4 không được loại trừ. Những bệnh nhân trong nghiên cứu PLATO sử dụng ticagrelor cùng với nhiều loại statin khác nhau, không có gì đáng lưu ý liên quan đến tính an toàn của statin trong 93% bệnh nhân của nghiên cứu thuần tập PLATO sử dụng các thuốc này.

Ticagrelor là chất ức chế yếu CYP3A4. Sử dụng đồng thời ticagrelor cùng các thuốc là cơ chất của CYP3A4 có khoảng điều trị hẹp (như cisaprid hoặc alkaloid chẹn kênh calci) không được khuyến cáo, do có thể làm tăng nồng độ của các thuốc này.

Cơ chất của P-gp (gồm digoxin, cyclosporin)

Ticagrelor khi dùng đồng thời làm tăng C_{max} và AUC của digoxin tương ứng là 75% và 28%. Nồng độ đáy (C_{trough}) trung bình của digoxin tăng khoảng 30% khi dùng cùng ticagrelor và một số bệnh nhân tăng tối đa gấp 2 lần. Khi có mặt digoxin, C_{max} và AUC của ticagrelor và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó không bị ảnh hưởng. Do đó, khuyến cáo cần theo dõi các xét nghiệm và/hoặc tình trạng lâm sàng khi sử dụng đồng thời thuốc có khoảng điều trị hẹp phụ thuộc vào P-gp như digoxin cùng với ticagrelor.

Ticagrelor không gây ảnh hưởng đến nồng độ cyclosporin trong máu. Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của ticagrelor đến các cơ chất của P-gp khác.

Thuốc chuyển hóa bởi CYP2C9

Ticagrelor dùng cùng tolbutamid không làm ảnh hưởng đến nồng độ của cả 2 thuốc trong huyết tương. Điều này cho thấy ticagrelor không ức chế CYP2C9 và không làm thay đổi chuyển hóa qua CYP2C9 của các thuốc như warfarin và tobutamid.

Thuốc tránh thai đường uống

Dùng đồng thời levonorgestrel và ethinyl estradiol với ticagrelor, nồng độ của ethinyl estradiol tăng khoảng 20% nhưng không làm thay đổi dược động học của lenovorgestrel. Dự đoán không có ảnh hưởng trên lâm sàng đến hiệu quả của thuốc tránh thai đường uống khi sử dụng đồng thời levonorgestrel và ethinyl estradiol cùng với ticagrelor.

Thuốc làm chậm nhịp tim

Quan sát thấy hầu hết các trường hợp ngừng thất không có triệu chứng và chậm nhịp tim, do đó cần thận trọng khi sử dụng đồng thời ticagrelor cùng với các thuốc làm chậm nhịp tim. Tuy nhiên, không có bằng chứng trên lâm sàng về các tác dụng không mong muốn nặng trên lâm sàng trong thử nghiệm PLATO sau khi dùng đồng thời với các thuốc làm chậm nhịp tim (96% thuốc chẹn β , 33% thuốc chẹn kênh calci diltiazem và verapamil và 4% digoxin).

Các thuốc điều trị đồng thời khác

Trong các nghiên cứu lâm sàng, ticagrelor thường được sử dụng đồng thời với aspirin, thuốc ức chế bơm proton, statin, thuốc chẹn β , thuốc ức chế men chuyển và các thuốc kháng thụ thể angiotensin khi tình trạng bệnh nhân cần sử dụng kết hợp trong thời gian dài, và heparin, heparin phân tử lượng thấp, thuốc ức chế

GpIIb/IIIa tĩnh mạch trong giai đoạn ngắn. Không có tương tác thuốc gây ra tác dụng không mong muốn nặng trên lâm sàng khi dùng đồng thời ticagrelor cùng với các thuốc này.

Sử dụng đồng thời ticagrelor cùng với heparin, enoxaparin hoặc desmopressin không gây ảnh hưởng đến thời gian thromboplastin từng phần (aPTT), thời gian đông máu hoạt hóa (ACT) hoặc định lượng yếu tố Xa. Tuy nhiên, do nguy cơ xảy ra tương tác dược lực học, cần thận trọng khi dùng đồng thời ticagrelor cùng với các thuốc làm thay đổi sự cầm máu.

Đã có báo cáo về những bất thường của xuất huyết trên da với các thuốc ức chế men chuyển như paroxetin, sertraline và citalopram), cần thận trọng khi dùng đồng thời ticagrelor cùng với các thuốc có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết.

Tương kỵ của thuốc:

Không áp dụng. 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

Bệnh nhân dùng ticagrelor có tỷ lệ cao hơn phải ngừng thuốc do tác dụng không mong muốn so với dùng clopidogrel (7,4% so với 5,4%).

Bệnh nhân dùng ticagrelor liều 60 mg kết hợp với ASA có tỷ lệ phải ngừng thuốc do tác dụng không mong muốn cao hơn do với dùng aspirin đơn độc (16,1% so với 8,5%). Tác dụng không mong muốn thường được báo cáo nhất trên bệnh nhân điều trị bằng ticagrelor là xuất huyết và khó thở.

Các phản ứng ngoại ý được phân loại theo tần suất và hệ cơ quan. Các loại tần suất được xác định theo quy ước sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $1/100 <$), 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 dữ liệu hiện có).

Từ thực tế sử dụng thuốc, tần suất gặp phải tác dụng không mong muốn trên các hệ cơ quan như bảng sau:

Bảng: Phản ứng ngoại ý theo tần suất và hệ cơ quan			
Hệ cơ quan	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng			Tăng acid uric máu ^d
Rối loạn tâm thần			Lú lẫn
Rối loạn hệ thần kinh		Chảy máu trong sọ não (bao gồm tử vong) ^b , chóng mặt, đau đầu.	Dị cảm
Rối loạn mắt		Xuất huyết mắt (nội nhãn cầu, kết mạc, võng mạc)	
Rối loạn tai và tiền đình, ốc tai			Xuất huyết tai, chóng mặt
Rối loạn hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất	Khó thở ^c , chảy máu cam	Ho ra máu	
Rối loạn hệ tiêu hóa	Xuất huyết tiêu hóa ^d	Nôn ra máu, xuất huyết do loét đường tiêu hóa ^e , xuất huyết do trĩ, viêm dạ dày, xuất huyết đường miệng (kể cả chảy máu lợi), nôn, tiêu chảy, đau bụng, buồn nôn, khó tiêu.	Xuất huyết sau phúc mạc, táo bón.
Rối loạn da và mô dưới da	Chảy máu dưới da hoặc trong da, bầm tím ^e	Ban, ngứa	
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết			Chảy máu khớp
Rối loạn thận và đường tiểu		Xuất huyết đường niệu ^h	
Rối loạn hệ sinh sản		Chảy máu âm đạo, kể cả xuất	

và vú		huyết trong từ cung ngoại chu kì.	
Thông số xét nghiệm cận lâm sàng			Tăng creatinine máu
Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng sau khi làm thủ thuật	Xuất huyết tại vị trí làm thủ thuật ⁱ	Xuất huyết sau thủ thuật, xuất huyết.	Chảy máu vết thương, chảy máu vùng chấn thương
Rối loạn hệ miễn dịch		Quá mẫn cảm bao gồm phù mạch	

^a: Xuất huyết từ ung thư bàng quang, ung thư dạ dày, ung thư đại tràng

^b: Tăng mức độ bầm tím, xuất huyết tự phát, xuất huyết tạng

^c: Xác định từ thực tế sử dụng thuốc

^d: Tần suất từ quan sát trên thí nghiệm (acid uric tăng > giới hạn trên bình thường từ giới hạn bình thường hoặc thấp hơn giới hạn bình thường. Creatinin tăng > 50% mức giới hạn) và không phải tần suất báo cáo về tác dụng không mong muốn thô.

^e: xuất huyết kết mạc, võng mạc, nội nhãn cầu

^f: Chảy máu cam, ho ra máu

^g: Chảy máu lợi, xuất huyết trực tràng, xuất huyết do loét dạ dày

^h: Vết bầm tím, xuất huyết trên da, đốm xuất huyết

ⁱ: Tràn máu khớp, xuất huyết cơ

^j: Đái máu, xuất huyết do viêm bàng quang

^k: Xuất huyết âm đạo, xuất tinh ra máu, xuất huyết sau mãn kinh.

^l: Bầm tím, tụ huyết sau chấn thương, xuất huyết do chấn thương

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng: Ticagrelor được dung nạp tốt với đơn liều lên đến 900 mg. Độc tính trên đường tiêu hóa bị giới hạn bởi liều trong một Nghiên cứu đơn tăng dần liều dùng. Các tác dụng không mong muốn có ý nghĩa trên lâm sàng khi quá liều bao gồm khó thở và ngưng thất.

Khi dùng thuốc quá liều, tác dụng không mong muốn tiềm ẩn này có thể xảy ra và cần cân nhắc tiến hành theo dõi điện tâm đồ trên bệnh nhân.

Cách xử trí: Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu nhằm làm đảo ngược tác dụng của ticagrelor và ticagrelor không thể thẩm tách được. Việc điều trị tình trạng quá liều cần dựa vào thực hành y khoa chuẩn của bệnh viện. Quá liều ticagrelor có thể dẫn đến nguy cơ kéo dài thời gian chảy máu liên quan đến tác dụng ức chế tiểu cầu. Truyền tiểu cầu dường như không có hiệu quả trên bệnh nhân xuất huyết. Nếu xảy ra xuất huyết, cần sử dụng các biện pháp điều trị hỗ trợ thích hợp.

THÔNG TIN VỀ DƯỢC LÝ, LÂM SÀNG

Đặc tính dược lực học:

Mã ATC: B01AC24

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

Cơ chế tác dụng

Topogis chứa ticagrelor, một thành phần của nhóm hóa học cyclopentyltriazolopyrimidin (CPTP), một thuốc dùng đường uống, có tác tác động trực tiếp, đối kháng thụ thể P2Y₁₂ qua trung gian ADP adenosin diphosphat. Ticagrelor không ngăn cản gắn kết với ADP, tuy nhiên ticagrelor liên kết với receptor P2Y₁₂ ngăn cản truyền tín hiệu cảm ứng ADP. Tiểu cầu tham gia vào sự khởi phát và/hoặc phát triển biến chứng huyết khối của bệnh xơ vữa động mạch, do đó việc ức chế chức năng của tiểu cầu làm giảm nguy cơ gây ra các biến cố tim mạch như tử vong, nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ.

Ticagrelor cũng làm tăng nồng độ adenosin nội sinh tại đích do ức chế cân bằng vận chuyển nucleosid -1 (equilibrative nucleoside transporter-1).

Ticagrelor được ghi nhận làm tăng tác động cảm ứng adenosin ở người khỏe mạnh và trên bệnh nhân có hội chứng vành cấp: giãn mạch (xác định bằng tăng lưu lượng máu trong mạch vành ở người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân có hội chứng vành cấp; đau đầu), ức chế chức năng tiểu cầu (nghiên cứu in vitro ở máu toàn phần của người) và khó thở. Tuy nhiên, mối liên hệ giữa các các ghi nhận tăng nồng độ adenosin và kết quả lâm sàng (ví dụ tỉ lệ mắc bệnh – tử vong bệnh) chưa được làm sáng tỏ rõ ràng.

Tác dụng dược lực học

Khởi phát tác động

Trên bệnh nhân được điều trị bệnh mạch vành ổn định bởi ASA, ticagrelor cho thấy khởi phát tác dụng dược lý nhanh, được chứng minh bởi khả năng ức chế kết tập tiểu cầu (IPA) sau khi dùng thuốc 0,5 giờ khi dùng liều nạp 180 mg vào khoảng 41%, IPA tối đa là 89% sau khi dùng thuốc 2-4 giờ và duy trì trong 2-8 giờ. 90% bệnh nhân có IPA cuối cùng > 70% sau khi dùng thuốc 2 giờ.

Tác động tồn dư

Nếu có kế hoạch phẫu thuật bắc cầu mạch vành, nguy cơ xuất huyết do ticagrelor tăng cao hơn so với clopidogrel khi ngừng thuốc chưa đủ 96 giờ trước khi phẫu thuật.

Dữ liệu về chuyển đổi thuốc

Việc chuyển từ dùng clopidogrel sang dùng ticagrelor làm tăng IPA 26,4%. Ngược lại, khi chuyển từ dùng ticagrelor sang clopidogrel, IPA giảm 24,5%. Bệnh nhân có thể được chuyển từ dùng clopidogrel sang dùng ticagrelor mà không có bất kỳ sự gián đoạn nào về hiệu quả kháng tiểu cầu.

Đặc tính dược động học:

Dược động học của ticagrelor có tính tuyến tính. Nồng độ và thời gian tiếp xúc với ticagrelor và chất chuyển hóa có hoạt tính (AR-C124910XX) tỷ lệ theo liều dùng (với liều ticagrelor lên đến 1260 mg).

Hấp thu

Ticagrelor được hấp thu nhanh chóng với tmax trung bình khoảng 1,5 giờ. Sự hình thành chất chuyển hóa chính có hoạt tính AR-C124910XX trong vòng tuần hoàn cũng nhanh chóng với tmax trung bình khoảng 2,5 giờ. Sau khi uống 90 mg ticagrelor lúc đói trên người khỏe mạnh, Cmax và AUC tương ứng là 529 ng/ml và 3,451 ng.giờ/ml. Tỷ lệ chuyển hóa đối với Cmax và AUC tương ứng là 0,28 và 0,42. Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình của ticagrelor ước tính là 36%. Uống thuốc cùng với bữa ăn giàu chất béo làm tăng 21% AUC của ticagrelor và giảm 22% Cmax của chất chuyển hóa có hoạt tính nhưng không ảnh hưởng đến Cmax của ticagrelor và AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính. Sự thay đổi nhỏ này ít có ý nghĩa trên lâm sàng; do đó, ticagrelor có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn. Ticagrelor cũng như chất chuyển hóa có hoạt tính của nó là cơ chất của bơm vận chuyển P-gp.

Ticagrelor dưới dạng viên khi được nghiền rồi phân tán trong nước để uống hoặc đưa thuốc vào đường tiêu hóa qua ống thông dạ dày đã được so sánh với khi nuốt nguyên viên thuốc về AUC và Cmax của ticagrelor và chất chuyển hóa có hoạt tính. Nồng độ ban đầu (sau 0,5 giờ và 1 giờ sau khi uống thuốc) từ viên ticagrelor sau khi nghiền rồi phân tán trong nước cao hơn so với nuốt nguyên viên; sau 2 – 48 giờ, nồng độ này hầu như ở mức tương tự.

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 mạnh với protein huyết tương ở người (> 99,0%).

Chuyển hóa

CYP3A4 là enzym chính tham gia chuyển hóa ticagrelor và tạo thành chất chuyển hóa có hoạt tính. Tương tác của chúng với các cơ chất khác của CYP3A4 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 được đánh giá in vitro về sự liên kết với receptor P2Y12ADP của tiểu cầu. Nồng độ toàn thân của chất chuyển hóa có hoạt tính bằng khoảng 30-40% nồng độ ticagrelor.

Thải trừ

Chuyển hóa tại gan là con đường thải trừ chính của ticagrelor. 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 cho thấy cả 2 chất này đều < 1% so liều dùng. Con đường thải trừ chính của chất chuyển hóa có hoạt tính có thể qua đường mật. Giá trị t1/2 trung bình khoảng 7 giờ đối với ticagrelor và 8,5 giờ đối với chất chuyển hóa có hoạt tính.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Nồng độ và thời gian tiếp xúc với ticagrelor (khoảng 25% đối với cả Cmax và AUC) và chất chuyển hóa có hoạt tính đã quan sát thấy ở người cao tuổi (≥ 75 tuổi) mắc hội chứng vành cấp cao hơn so với nhóm bệnh nhân khỏe mạnh khi phân tích dược động học. Sự khác biệt này không có ý nghĩa trên lâm sàng.

Trẻ em

Ticagrelor chưa được đánh giá trên đối tượng trẻ em.

Giới tính

Đã quan sát thấy nồng độ của ticagrelor và chất chuyển hóa có hoạt tính cao hơn ở phụ nữ so với nam giới. Sự khác biệt này không có ý nghĩa trên lâm sàng.

Bệnh nhân suy thận

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

Bệnh nhân suy gan

Cmax và AUC của ticagrelor cao hơn tương ứng là 12% và 23% trên bệnh nhân suy gan nhẹ so với người khỏe mạnh. Ticagrelor chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan vừa hoặc nặng và chống chỉ định trên những bệnh nhân này.

Chủng tộc

Bệnh nhân có nguồn 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 người da trắng. Theo các Nghiên cứu lâm sàng, nồng độ và thời gian tiếp xúc (Cmax và AUC) của ticagrelor ở người Nhật Bản cao hơn khoảng 40% (20% sau khi điều chỉnh theo cân nặng) so với người da trắng.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Bảo quản: Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở.

CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:

CHI NHÁNH CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM PHONG PHÚ

– NHÀ MÁY SẢN XUẤT DƯỢC PHẨM USARICHPHARM

Lô 12, Đường số 8, Khu công nghiệp Tân Tạo, P.Tân Tạo A, Q.Bình Tân, TP. HCM

PHÂN PHỐI BỞI:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM LIVIAT

Tầng 46 Tòa nhà Bitexco, Số 2 Hải Triều, Phường Bến Nghé, Quận 1, TP. Hồ Chí Minh

CƠ SỞ ĐĂNG KÝ THUỐC:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM LIVIAT

Tầng 46 Tòa nhà Bitexco, Số 2 Hải Triều, Phường Bến Nghé, Quận 1, TP. Hồ Chí Minh

Tp.HCM, Ngày 14 tháng 02 năm 2023

Giám đốc cơ sở đăng ký



GIÁM ĐỐC
Lê Văn Thông