https://nhathuocngocanh.com/

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 05 / 7 / 2013

7New/82

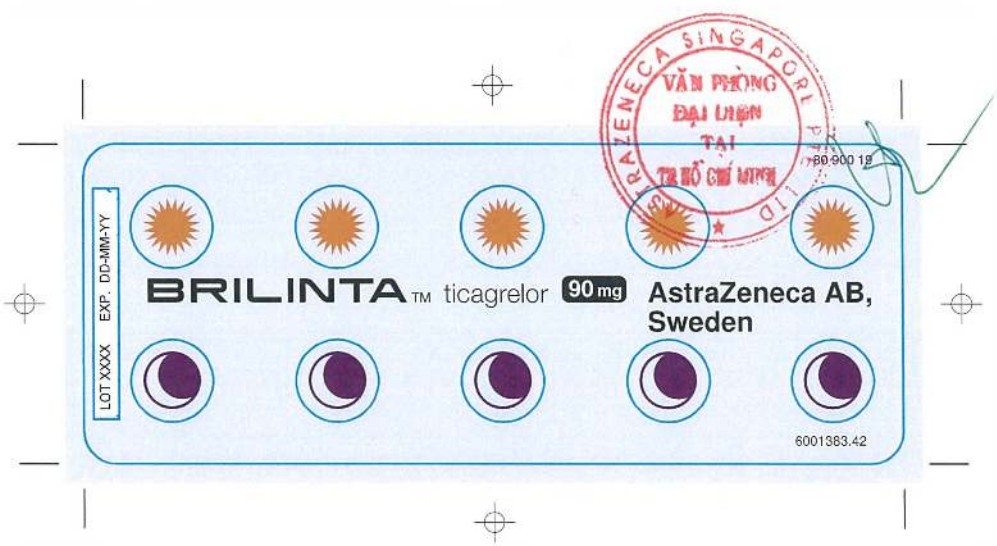
Product name: BRILINTA
CARTON
Scale: 85%

ASTRAZENECA SINGAPORE PTE LTD
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI TP. HỒ CHÍ MINH

https://nhathuocngocanh.com/

Product name: BRILINTA

BLISTER



AstraZeneca	Schawk Job No.: 294569-A01 Date: 28-02-11 Ops Component Code: 6001383.42 Drawing Ref: AZBL900S/B Pharma Code: N/A Description: Brilinta 90mg Foil: Online VN	Printable Colours: Black Pre-printed Colours: White, P717, P2623	Non Print: Technical Info, Profile SCHAWK

Bar prints 100mm @ 100%

https://nhathuocngocanh.com/

R_x

BRILINTA 90 mg

ticagrelor
Viên nén bao phim

THÀNH PHẦN ĐỊNH TÍNH VÀ ĐỊNH LƯỢNG

Mỗi viên nén bao phim chứa 90 mg ticagrelor.

Danh sách đầy đủ các tá dược, xem *Danh mục tá dược*.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.

Viên nén màu vàng, hai mặt lồi, hình tròn, một mặt có khắc '90' trên 'T' và một mặt trơn.

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

BRILINTA, dùng đồng thời với axít 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 bắt cầu mạch vành (coronary artery by-pass grafting - CABG).

Các thông tin khác, xin tham khảo phần *Đặc Tính Dược Lực Học*.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

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

Bệnh nhân dùng BRILINTA cũng nên uống ASA hằng ngày, trừ khi có chống chỉ định cụ thể. Sau một liều khởi đầu với ASA, nên dùng BRILINTA 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 BRILINTA (xem phần *Đặc Tính Dược Lực Học*). Kinh nghiệm điều trị sau 12 tháng còn giới hạn.

https://nhathuocngocanh.com/

Ở bệnh nhân bị Hội Chứng Mạch Vành cấp, việc ngừng sớm bất kỳ liệu pháp chống kết tập tiểu cầu nào, kể cả BRILINTA, có thể gây tăng nguy cơ tử vong tim mạch, hoặc nhồi máu cơ tim do bệnh lý tiềm ẩn của bệnh nhân (xem phần *Lưu Ý và Thận Trọng Đặc Biệt Khi Dùng*). Do đó, nên tránh ngưng điều trị sớm.

Nên tránh quên dùng thuốc khi điều trị. Bệnh nhân quên 1 liều BRILINTA 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 BRILINTA nếu cần thiết (xem phần *Đặc Tính Dược Lực Học*). Chuyển từ prasugrel sang dùng BRILINTA chưa được nghiên cứu.

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 và vì vậy không khuyến cáo dùng BRILINTA ở những bệnh nhân này.

Bệnh nhân suy gan
Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ. BRILINTA 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*, *Lưu Ý và Thận Trọng Đặc Biệt Khi Dùng* và *Đặc Tính Dược Động Học*).

Trẻ em
Chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả của BRILINTA 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 Đặc Tính Dược Động Học).*

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

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào.
- Đang bị chảy máu do bệnh lý.
- Tiền sử bị xuất huyết não (xem phần *Phản Ứng Không Mong Muốn*).
- Suy gan vừa đến nặng (xem phần *Chống chỉ định*, *Lưu Ý và Thận Trọng Đặc Biệt Khi Dùng* 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

https://nhathuocngocanh.com/

ticagrelor (xem phần *Lưu Ý và Thận Trọng Đặc Biệt Khi Dùng* và *Tương Tác Thuốc và Các Dạng Tương Tác Khác*).

LƯU Ý ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG

Nguy cơ chảy máu

Trong thử nghiệm chủ chốt pha III (PLATO - [PLATelet Inhibition and Patient Outcomes]: ức chế tiểu cầu và kết cục lâm sàng được thực hiện trên 18.624 bệnh nhân) tiêu chí loại trừ chính gồm có một nguy cơ bị chảy máu gia tăng, thiếu máu hoặc giảm tiểu cầu có ý nghĩa lâm sàng, chảy máu não trước đó, chảy máu đường tiêu hóa trong vòng 6 tháng vừa qua hoặc đại phẫu thuật trong vòng 30 ngày qua. Trên nhóm bệnh nhân bị Hội Chứng Mạch Vành Cấp được điều trị với BRILINTA và ASA cho thấy tăng nguy cơ chảy máu nặng trên phân nhóm không phẫu thuật bắt cầu mạch vành và cũng bị chảy máu thường hơn cần đến chăm sóc y khoa ví dụ ở nhóm có chảy máu nhẹ và nặng trong nghiên cứu PLATO, nhưng không phải chảy máu gây tử vong hoặc đe dọa mạng sống (xem phần *Phản Ứng Không Mong Muốn*).

Vì vậy, nên cân bằng việc sử dụng BRILINTA 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 lưu ý khi dùng BRILINTA 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). BRILINTA chống chỉ định ở bệnh nhân đang bị chảy máu do bệnh lý, có tiền sử xuất huyết não, 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 BRILINTA.

Chưa có dữ liệu về BRILINTA liên quan tới lợi ích cầm máu khi truyền tiểu cầu; sự tuần hoàn BRILINTA trong máu có thể ức chế các tiểu cầu được truyền vào. Vì dùng đồng thời BRILINTA 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 Thuốc và Các Dạng Tương Tác Khác)*.

Điều trị bằng thuốc chống tiêu sợi huyết (axit aminocaproic hoặc axit 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 BRILINTA.

Phẫu thuật

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

Trong nghiên cứu PLATO trên phân nhóm bệnh nhân phẫu thuật bắt cầu mạch vành (CABG), BRILINTA gây chảy máu nhiều hơn clopidogrel khi ngưng điều trị 1

https://nhathuocngocanh.com/

ngày trước khi phẫu thuật nhưng có cùng tỷ lệ gây chảy máu nặng so với clopidogrel sau khi ngưng thuốc trên 2 ngày trước khi phẫu thuật (xem phần *Phản Ứng Không Mong Muốn*). Nếu một bệnh nhân sắp trải qua cuộc phẫu thuật không cấp thiết và không muốn ảnh hưởng của chống kết tập tiểu cầu, nên ngưng dùng BRILINTA 7 ngày trước khi phẫu thuật (xem phần *Đặc Tính Dược Lực Học).*

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

Dựa vào quan sát mô tả hầu hết các trường hợp ngưng thất không triệu chứng trong một nghiên cứu lâm sàng trước đây, những bệnh nhân có nguy cơ cao bị biến cố chậm nhịp tim (như bệnh nhân bị hội chứng suy nút xoang không được đặt máy tạo nhịp, blốc nhĩ thất độ 2 hoặc 3 hoặc bị ngất liên quan đến nhịp tim chậm) đã được loại trừ khỏi nghiên cứu PLATO khi đánh giá tính an toàn và hiệu quả của BRILINTA. Do đó, vì kinh nghiệm lâm sàng hạn chế, nên thận trọng khi dùng BRILINTA cho những bệnh nhân này (xem phần *Đặc Tính Dược Lực Học).*

Thêm vào đó, nên thận trọng khi dùng BRILINTA chung với các thuốc làm chậm nhịp tim. Tuy nhiên không có bằng chứng ghi nhận các phản ứng ngoại ý đáng kể trên lâm sàng trong thử nghiệm PLATO sau khi dùng chung với một hoặc nhiều thuốc làm chậm nhịp tim (ví dụ, 96% ca dùng chẹn bêta, 33% ca dùng thuốc chẹn kênh canxi diltiazem và verapamil, và 4% ca dùng digoxin) (xem phần *Tương Tác Thuốc và Các Dạng Tương Tác Khác).*

Suốt quá trình nghiên cứu trên phân nhóm bệnh nhân chạy Holter trong thử nghiệm PLATO, có nhiều bệnh nhân ngưng thất trên 3 giây với ticagrelor hơn so với clopidogrel trong giai đoạn cấp của Hội chứng mạch vành cấp. Sự gia tăng số ca ngưng thất xác định bằng Holter khi dùng ticagrelor cao hơn ở nhóm bệnh nhân suy tim sung huyết so với tổng dân số nghiên cứu trong giai đoạn cấp của Hội chứng mạch vành cấp, mà không xảy ra trên nhóm dùng ticagrelor trong một tháng hoặc khi so sánh với clopidogrel. Không có hậu quả lâm sàng ngoại ý nào liên quan đến sự mất cân bằng này (bao gồm ngất hoặc đặt máy tạo nhịp) trong dân số bệnh nhân này (xem phần *Đặc Tính Dược Lực Học*).

Khó thở

Có 13,8% bệnh nhân dùng BRILINTA ghi nhận bị khó thở so với 7,8% bệnh nhân dùng clopidogrel. Trong 2,2% bệnh nhân, các nhà nghiên cứu đã cân nhắc thấy khó thở có liên quan đến việc dùng BRILINTA. Triệu chứng này thông thường ở mức độ từ nhẹ đến vừa và tự hồi phục mà không cần ngưng điều trị. Bệnh nhân hen suyễn/COPD tăng nguy cơ bị khó thở khi dùng BRILINTA (xem phần *Phản Ứng Không Mong Muốn*). Phải thận trọng khi dùng ticagrelor cho bệnh nhân có tiền sử bị hen suyễn và/hoặc COPD. Cơ chế chưa được rõ. Nếu bệnh nhân báo cáo bị cơn khó thở mới, kéo dài hoặc nặng lên, phải theo dõi kỹ và nếu không chịu đựng được nữa, phải ngưng dùng BRILINTA.

Tăng Creatinine

Nồng độ Creatinin có thể tăng khi điều trị với BRILINTA (xem phần *Phản Ứng Không Mong Muốn*). 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.

https://nhathuocngocanh.com/

Tăng axit uric
Trong nghiên cứu PLATO, bệnh nhân dùng ticagrelor có nguy cơ tăng axit uric huyết cao hơn bệnh nhân dùng clopidogrel (xem phần *Phản Ứng Không Mong Muốn)*. Thận trọng khi dùng ticagrelor cho bệnh nhân có tiền sử tăng axit uric huyết hoặc bệnh gout. Để đề phòng, không nên sử dụng ticagrelor cho bệnh nhân bị bệnh thận do acid uric.

Khác
Dựa trên mối liên hệ quan sát được trong nghiên cứu PLATO giữa liều duy trì ASA và hiệu quả tương ứng của ticagrelor so sánh với clopidogrel, khuyến cáo không dùng đồng thời BRILINTA với liều duy trì cao ASA (>300 mg) (xem phần *Đặc Tính Dược Lực Học).*

Chống chỉ định dùng đồng thời BRILINTA với các chất ức chế mạnh CYP3A4 (ví dụ, ketoconazole, clarithromycin, nefazodone, ritonavir và atazanavir) (xem phần *Chống Chỉ Định* và *Tương Tác Thuốc và Các Dạng Tương Tác Khác*). Dùng đồng thời có thể làm tăng đáng kể nồng độ và thời gian tiếp xúc với BRILINTA (xem phần *Tương Tác Thuốc và Các Dạng Tương Tác Khác*).

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 Thuốc và Các Dạng Tương Tác Khác*).

Không khuyến cáo dùng chung BRILINTA và các cơ chất men CYP3A4 có trị số trị liệu hẹp (như cisapride và các ergot alkaloid), vì ticagrelor có thể làm tăng mức độ tiếp xúc với những thuốc này (xem phần *Tương Tác Thuốc và Các Dạng Tương Tác Khác*). Không khuyến cáo dùng đồng thời BRILINTA với simvastatin hoặc lovastatin liều cao hơn 40mg (xem phần *Tương Tác Thuốc và Các Dạng Tương Tác Khác*).

Khuyến cáo nên theo dõi chặt chẽ lâm sàng và cận lâm sàng khi dùng digoxin chung với BRILINTA (xem phần *Tương Tác Thuốc và Các Dạng Tương Tác Khác*).

Không có đủ dữ liệu chứng tỏ dùng chung BRILINTA với các chất ức chế P-glycoprotein (P-gp) mạnh 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 Thuốc và Các Dạng Tương Tác Khác*).

TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Ticagrelor cơ bản là một cơ chất của men CYP3A4 và ức chế yếu CYP3A4. Ticagrelor cũng là một cơ chất của 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 BRILINTA

Các thuốc chuyển hóa qua men CYP3A4
Các chất ức chế CYP3A4

https://nhathuocngocanh.com/

- 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 với BRILINTA (xem phần *Chống chỉ định*, *Lưu Ý và Thận Trọng Đặc Biệt Khi Dùng*).

- 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 không đổi AUC 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 BRILINTA.

Các chất cảm ứng CYP3A
Dùng đồng thời rifampicin với ticagrelor làm giảm 73% C_{max} và 86% AUC của ticagrelor. Không đổi C_{max} và giảm 46% AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính. Các chất cảm ứng CYP3A khác (ví dụ, dexamethasone, phenytoin, carbamazepine và phenobarbital) cũng làm giảm nồng độ và thời gian tiếp xúc với BRILINTA. Dùng đồng thời ticagrelor với chất cảm ứng CYP3A mạnh có thể làm giảm mức tiếp xúc và hiệu quả của ticagrelor (xem phần *Lưu Ý và Thận Trọng Đặc Biệt Khi Dùng*).

Những chất 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 BRILINTA (xem phần *Lưu Ý và Thận Trọng Đặc Biệt Khi Dùng*).

Chưa có dữ liệu xác định dùng chung BRILINTA với chất ức chế P-gp mạnh (ví dụ, verapamil, quinidine, cyclosporin) có thể làm tăng mức tiếp xúc với ticagrelor. Nếu có chỉ định lâm sàng, nên thận trọng khi dùng chung (xem phần *Lưu Ý và Thận Trọng Đặc Biệt Khi Dùng*).

<u>Ảnh hưởng của BRILINTA đến các thuốc khác</u>

Thuốc chuyển hóa bởi men 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 axit 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. BRILINTA cũng có tác động tương tự đối với lovastatin. Không khuyến cáo dùng chung BRILINTA với simvastatin và lovastatin liều cao hơn 40 mg (xem phần *Lưu Ý và Thận Trọng Đặc Biệt Khi Dùng*).

https://nhathuocngocanh.com/

- *Atorvastatin* – Dùng đồng thời atorvastatin và ticagrelor làm tăng 23% C_{max} và 36% AUC của axit atorvastatin. Các mức tăng AUC và C_{max} tương tự cũng ghi nhận được ở tất cả các chất chuyển hóa axit atorvastatin. Sự gia tăng này không có ý nghĩa lâm sàng.
- Không loại trừ ảnh hưởng tương tự của BRILINTA đến những statin khác cùng chuyển hóa qua men CYP3A4. Bệnh nhân trong nghiên cứu PLATO dùng nhiều loại statin khác nhau, 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 nhẹ CYP3A4. Không khuyến cáo dùng đồng thời BRILINTA và các cơ chất CYP3A4 có trị số trị liệu hẹp (như là cisapride và các alkaloid cựa lúa mạch) vì ticagrelor có thể gây tăng mức tiếp xúc với những thuốc này (xem phần *Lưu Ý và Thận Trọng Đặc Biệt Khi Dùng*).

Các thuốc chuyển hóa qua men CYP2C9
Dùng đồng thời BRILINTA 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 men CYP2C9 như warfarin và tolbutamide.

Thuốc viên uống ngừa thai
Dùng đồng thời BRILINTA và levonorgrestrel và ethinyl estradiol làm tăng khoảng 20% mức tiếp xúc của ethinyl estradiol nhưng không làm thay đổi dược động học của levonorgrestrel. Trên lâm sàng, không ảnh hưởng hiệu quả của thuốc viên uống ngừa thai khi dùng đồng thời levonorgrestrel và ethinyl estradiol với BRILINTA.

Các cơ chất của P-glycoprotein (P-gp) (bao gồm digoxin, cyclosporin)
Dùng đồng thời với BRILINTA làm tăng 75% C_{max} và 28% AUC của digoxin. Nồng độ đáy trung bình của digoxin tăng 30% khi dùng chung với ticagrelor, ở vài cá thể có thể tăng tối đa lên gấp đôi. Sự có mặt digoxin không làm ảnh hưởng đến C_{max} và AUC của ticagrelor và các chất chuyển hóa có hoạt tính. Do đó, khuyến cáo nên theo dõi kỹ lâm sàng và/hoặc cận lâm sàng khi dùng đồng thời BRILINTA với các thuốc có cửa sổ trị liệu hẹp phụ thuộc P-gp như digoxin hoặc cyclosporine (xem phần *Lưu Ý và Thận Trọng Đặc Biệt Khi Dùng*).

Các liệu pháp phối hợp thuốc khác

Các thuốc gây nhịp tim chậm

Do có ghi nhận các trường hợp ngưng thất hầu như không triệu chứng và nhịp tim chậm, nên thận trọng khi dùng đồng thời BRILINTA với thuốc gây nhịp tim chậm (xem phần *Lưu Ý và Thận Trọng Đặc Biệt Khi Dùng*). Tuy nhiên không có bằng chứng về các phản ứng ngoại ý đáng kể trên lâm sàng được ghi nhận trong nghiên cứu PLATO sau khi dùng đồng thời với một hoặc nhiều thuốc gây nhịp tim chậm (ví dụ, 96% ca dùng chẹn beta, 33% ca dùng chẹn kênh canxi diltiazem và verapamil và 4% ca dùng digoxin).

https://nhathuocngocanh.com/

Trong nghiên cứu PLATO, BRILINTA thường được phối hợp với ASA, thuốc ức chế bơm proton, statin, chẹn bêta, thuốc ức chế men chuyển angiotensin và thuốc ức chế thụ thể angiotensin khi cần dùng chung dài hạn và cũng được phối hợp với heparin, heparin trọng lượng phân tử thấp và chất ức chế GpIIb/IIIa tiêm tĩnh mạch dùng ngắn hạn (xem phần *Đặc Tính Dược Lực Học*). Không quan sát thấy bằng chứng về các tương tác bất lợi đáng kể trên lâm sàng với những thuốc này.

Dùng đồng thời BRILINTA 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 BRILINTA với các thuốc biến đổi sự đông máu (xem phần *Lưu Ý và Thận Trọng Đặc Biệt Khi Dùng*).

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, paroxetine, sertraline và citalopram), nên thận trọng khi dùng SSRI với BRILINTA do có thể gây tăng nguy cơ chảy máu.

KHẢ NĂNG SINH SẢN, CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

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

Phụ nữ có thai
Chưa có hoặc còn giới hạn dữ liệu về việc dùng ticagrelor cho phụ nữ có thai. Những nghiên cứu trên súc vật đã chứng tỏ thuốc có độc tính trên hệ sinh sản (xem phần *Dữ Liệu An Toàn Tiền Lâm Sàng*). Khuyến cáo không dùng BRILINTA khi đang mang thai.

Phụ nữ cho con bú
Các dữ liệu về độc tính/ dược lực học trên súc vật cho thấy ticagrelor và các chất chuyển hóa có hoạt tính được bài tiết qua sữa (xem phần *Dữ Liệu An Toàn Tiền Lâm Sàng*). 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 BRILINTA khi cân nhắc kỹ giữa lợi ích cho con bú và lợi ích khi điều trị cho bà mẹ.

Khả năng sinh sản
Ticagrelor không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản ở giống đực hoặc giống cái trên súc vật (xem phần *Dữ Liệu An Toàn Tiền Lâm Sàng*).

ẢNH HƯỞNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của BRILINTA trên khả năng lái xe và vận hành máy. BRILINTA không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể trên khả năng lái xe và vận hành máy.

https://nhathuocngocanh.com/

PHẢN ỨNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt sơ lược độ an toàn

Độ an toàn của BRILINTA trên bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp (đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim không ST chênh lên và nhồi máu cơ tim ST chênh lên) được đánh giá trong nghiên cứu lớn quan trọng pha III PLATO (nghiên cứu ức chế tiểu cầu và kết cục lâm sàng được thực hiện trên 18.624 bệnh nhân [PLATelet Inhibition and Patient Outcomes]), so sánh bệnh nhân điều trị với BRILINTA (liều nạp 180 mg BRILINTA và một liều duy trì 90 mg hai lần một ngày) với bệnh nhân dùng clopidogrel (liều nạp 300-600 mg theo sau liều duy trì 75 mg mỗi ngày) cả hai nhóm điều trị kết hợp chung với axit acetylsalicylic (ASA) và các phương pháp điều trị chuẩn.

Phản ứng ngoại ý thường gặp nhất trên bệnh nhân dùng ticagrelor là khó thở, bầm da, chảy máu cam và những phản ứng này xảy ra với tỷ lệ cao hơn nhóm điều trị clopidogrel.

Bảng tóm tắt các phản ứng ngoại ý

Các phản ứng ngoại ý sau đây được ghi nhận trong các nghiên cứu với BRILINTA (Bảng 1).

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 như sau: Rất thường gặp (≥1/10), Thường gặp (≥1/100 đến <1/10), Ít gặp (≥1/1,000 đến <1/100), Hiếm gặp (≥1/10,000 đến <1/1,000), Rất hiếm gặp (<1/10,000), Chưa biết (chưa xác định được từ những dữ liệu hiện có).

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

Hệ cơ quan	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng			Tăng axit uric huyết[a]
Rối loạn tâm thần			Lú lẫn
Rối loạn hệ thần kinh		Xuất huyết não[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	

https://nhathuocngocanh.com/

Bảng 1. Phản ứng ngoại ý theo tần suất và hệ cơ quan (SOC)			
Hệ cơ quan	**Thường gặp**	**Ít gặp**	**Hiếm**
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 vùng dưới hầu, táo bón
Rối loạn da và mô dưới da	Chảy máu dưới da hoặc trong da[f], Bầm tím[g]	Ban, ngứa	
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết			Chảy máu khớp[#]
Rối loạn thận và đường niệu		Xuất huyết đường niệu[h]	
Rối loạn hệ sinh sản và vú		Chảy máu âm đạo (kể cả xuất huyết trong tử cung ngoại chu kỳ)	
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	Xuất huyết sau thủ thuật, xuất huyết	Chảy máu vết thương, chảy máu vùng chấn thương

Các thuật ngữ về phản ứng ngoại ý được xếp nhóm trong bảng và bao gồm cả các thuật ngữ được mô tả bên dưới:

[a] Tăng axit uric huyết

[b] Xuất huyết não, chảy máu não, đột quỵ xuất huyết,

[c] Khó thở, khó thở lúc gắng sức, khó thở lúc nghỉ, khó thở về đêm

[d] Xuất huyết tiêu hóa, xuất huyết trực tràng, xuất huyết đường ruột, tiêu phân đen, xuất huyết nội tạng

[e] Xuất huyết loét tiêu hóa, Xuất huyết loét dạ dày, Xuất huyết loét tá tràng, Xuất huyết loét hệ thống tiêu hóa

[f] Tụ máu dưới da, xuất huyết da, chảy máu dưới da, đốm xuất huyết

[g] Giập, máu tụ, máu bầm, tăng nguy cơ bị bầm tím, tụ máu chấn thương

[h] Tiểu ra máu, máu trong nước tiểu, xuất huyết đường niệu

[i] Xuất huyết vùng tiêm mạch máu, tụ máu vùng tiêm mạch, xuất huyết vùng tiêm, xuất huyết vùng đặt ống thông

[#] Không có báo cáo về các phản ứng ngoại ý do thuốc liên quan đến chảy máu khớp trên nhánh dùng ticagrelor (n=9235) trong nghiên cứu PLATO, tần suất tính theo giới hạn trên của 95% khoảng tin cậy đối với điểm ước lượng (tính bằng 3/X, với X đại diện cho tổng cỡ mẫu, ví dụ: 9235). Tính bằng 3/9235 tương ứng phân loại tần suất là 'hiếm'.

https://nhathuocngocanh.com/

Mô tả các phản ứng ngoại ý chọn lọc

Chảy máu
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

	BRILINTA (%/năm) N=9235	**Clopidogrel (%/năm) N=9186**	***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 bắt cầu mạch vành trong nghiên cứu PLATO	Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác	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
Số ca xuất huyết nặng và nhẹ trên phân nhóm không can thiệp trong nghiên cứu PLATO	5,9	Chống chỉ định	<0,0001
Xuất huyết nặng theo phân độ TIMI	7,9	7,7	0,5669
Xuất huyết nặng và nhẹ theo phân độ TIMI	11,4	10,9	0,3272

Định nghĩa các loại xuất huyết

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

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

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

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

https://nhathuocngocanh.com/

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

BRILINTA và clopidogrel không khác biệt 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 giữa xuất huyết nặng và nhẹ trong nghiên cứu PLATO xảy ra với ticagrelor nhiều hơn so với clopidogrel. Một số ít bệnh nhân trong nghiên cứu PLATO đã tử vong do xuất huyết, là: 20 (0,2%) bệnh nhân dùng ticagrelor so với 23(0,3%) dùng clopidogrel (xem phần *Lưu Ý và Thận Trọng Đặc Biệt Khi Dùng*).

Tuổi, giới tính, cân nặng, chủng tộc, vùng địa lý, tình trạng hiện tại, liệu pháp điều trị kết hợp và tiền sử bệnh, bao gồm cả tiền sử đột quỵ hoặc thoáng thiếu máu não, tất cả đều không dự đoán được xuất huyết nặng trên phân nhóm không can thiệp hoặc tổng dân số tham gia vào nghiên cứu PLATO. Do vậy, không xác định được nguy cơ xuất huyết trên bất kỳ phân nhóm nào.

Xuất huyết trên phân nhóm có phẫu thuật bắt cầu mạch vành: Trong nghiên cứu PLATO, 42% trong 1584 bệnh nhân (12% dân số nghiên cứu) phẫu thuật bắt cầu mạch vành bị xuất huyết nặng gây tử vong/đe dọa tính mạng nhưng không khác biệt giữa hai nhóm điều trị. Ở mỗi nhóm, 6 bệnh nhân phẫu thuật bắt cầu mạch vành (CABG) bị tử vong do xuất huyết (xem phần *Lưu Ý và Thận Trọng Đặc Biệt Khi Dùng*).

Xuất huyết trên phân nhóm không phẫu thuật bắt cầu mạch vành và phân nhóm không can thiệp: BRILINTA và clopidogrel không khác biệt nhau về xuất huyết nặng gây tử vong/đe dọa tính mạng trên phân nhóm không phẫu thuật bắt 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 trong nghiên cứu PLATO, thường gặp hơn với ticagrelor. Tương tự, khi loại trừ tất cả các ca xuất huyết có liên quan đến can thiệp, tỷ lệ xuất huyết xuất hiện ở nhóm dùng ticagrelor cao hơn nhóm dùng clopidogrel (bảng 2). Việc ngưng điều trị do xuất huyết trên phân nhóm không can thiệp thường gặp ở nhóm dùng ticagrelor (2,9%) hơn clopidogrel (1,2%; p<0,001).

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

Khó thở

Khó thở, cảm giác không thể thở được, được báo cáo từ các bệnh nhân dùng BRILINTA. Kết hợp các phản ứng ngoại ý (ADR) liên quan đến khó thở (khó thở, khó thở lúc nghỉ, khó thở khi gắng sức, khó thở kịch phát về đêm và khó thở về đêm) được báo cáo đã xuất hiện ở 13,8% bệnh nhân dùng ticagrelor và 7,8% bệnh nhân dùng clopidogrel. Các nhà nghiên cứu đã xem xét là khó thở ở 2,2% bệnh nhân dùng ticagrelor và 0,6% bệnh nhân dùng clopidogrel có liên quan đến

https://nhathuocngocanh.com/

việc điều trị trong nghiên cứu PLATO và chỉ một số ít trường hợp được coi là nghiêm trọng (0,14% với ticagrelor; 0,02% với clopidogrel), (xem phần *Lưu Ý và Thận Trọng Đặc Biệt Khi Dùng*). Phần lớn các triệu chứng khó thở được báo cáo ở mức độ từ nhẹ đến vừa và hầu hết các báo cáo đều bị khó thở chỉ một lần ngay sau khi bắt đầu điều trị.

So với clopidogrel, bệnh nhân bị hen suyễn/bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính sử dụng ticagrelor có thể bị gia tăng nguy cơ khó thở không nghiêm trọng (3,29% dùng ticagrelor so với 0,53% dùng clopidogrel) và khó thở nghiêm trọng (0,38% dùng ticagrelor so với 0% dùng clopidogrel). Tính theo nguy cơ tuyệt đối, nguy cơ này cao hơn nguy cơ trên tổng dân số bệnh nhân trong nghiên cứu PLATO. Cần thận trọng khi sử dụng ticagrelor trên những bệnh nhân có tiền sử bị hen suyễn và/hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (xem phần *Lưu Ý và Thận Trọng Đặc Biệt Khi Dùng*).

Khoảng 30% trường hợp tự hồi phục trong vòng 7 ngày. Nghiên cứu PLATO được thực hiện trên những bệnh nhân ban đầu đã bị suy tim sung huyết, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính hoặc hen suyễn, những bệnh nhân này và người cao tuổi có khuynh hướng bị khó thở nhiều hơn. Trên nhóm dùng BRILINTA, có 0,9% bệnh nhân ngưng dùng thuốc do khó thở so với 0,1% bệnh nhân dùng clopidogrel. Tỷ lệ khó thở cao hơn trên nhóm dùng BRILINTA không liên quan đến bệnh tim hoặc bệnh phổi mới mắc hoặc trở nặng (xem phần *Lưu Ý và Thận Trọng Đặc Biệt Khi Dùng*). BRILINTA không gây ảnh hưởng đến các xét nghiệm chức năng phổi.

CÁC THÔNG SỐ XÉT NGHIỆM CẬN LÂM SÀNG

Tăng Creatinine: Trong nghiên cứu PLATO, nồng độ creatinin huyết thanh tăng đáng kể >30% trong 25,5% bệnh nhân dùng ticagrelor so với 21,3% bệnh nhân dùng clopidogrel và >50% trong 8,3% bệnh nhân dùng ticagrelor so với 6,7% bệnh nhân dùng clopidogrel. Creatinin tăng >50% thường được thông báo trên những bệnh nhân lớn hơn 75 tuổi (13,6% ở nhóm dùng ticagrelor so với 8,8% nhóm dùng clopidogrel), ở bệnh nhân bị suy thận nặng ban đầu (17,8% ở nhóm dùng ticagrelor so với 12,5% nhóm dùng clopidogrel) và những bệnh nhân điều trị đồng thời với các thuốc ức chế thụ thể angiotensin (ticagrelor 11,2% so với clopidogrel 7,1%). Trên các phân nhóm này, biến cố ngoại ý nghiêm trọng có liên quan đến thận và các biến cố ngoại ý dẫn tới ngừng sử dụng thuốc tương đương nhau giữa các nhóm điều trị. Tổng các biến cố ngoại ý trên thận được báo cáo có 4,9% khi dùng ticagrelor so với 3,8% khi dùng clopidogrel, tuy nhiên các nhà nghiên cứu cân nhắc liệu sự tương đương về tỷ lệ phần trăm bệnh nhân gặp biến cố có liên quan đến điều trị hay không; 54 (0,6%) trường hợp dùng ticagrelor và 43 (0,5%) trường hợp dùng clopidogrel.

Tăng axit uric: Trong nghiên cứu PLATO, nồng độ axit uric trong huyết thanh tăng hơn giới hạn trên của bình thường ở 22% bệnh nhân dùng ticagrelor so với 13% dùng clopidogrel. Nồng độ axit uric trung bình tăng khoảng 15% khi dùng ticagrelor so với khoảng 7,5% dùng clopidogrel và sau khi kết thúc điều trị, giảm khoảng 7% khi dùng ticagrelor nhưng không thấy giảm trên nhóm bệnh nhân dùng clopidogrel. Các biến cố ngoại ý liên quan đến tăng axit uric huyết được báo cáo 0,5% ở nhóm ticagrelor so với 0,2% ở nhóm clopidogrel. Trong các biến cố

https://nhathuocngocanh.com/

ngoại ý này, có 0,05% nhóm dùng ticagrelor và 0,02% ở nhóm dùng clopidogrel được xem là có liên quan đến việc điều trị. Trên bệnh nhân viêm khớp do Gout, biến cố ngoại ý được báo cáo 0,2% khi dùng ticagrelor so với 0,1% khi dùng clopidogrel; các nhà nghiên cứu cho rằng không có bất kỳ biến cố ngoại ý nào có liên quan đến việc điều trị.

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 (xem phần *Phản Ứng Không Mong Muốn*).

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 BRILINTA và không thể phân tách BRILINTA (xem phần *Lưu Ý và Thận Trọng Đặc Biệt Khi Dùng*). Xử trí khi quá liều nên tuân theo thực hành y khoa chuẩn. Ảnh hưởng của việc dùng quá liều BRILINTA 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 trị liệu: Ức chế kết tập tiểu cầu không gồm heparin, mã ATC: B01AC24

Cơ chế tác động

BRILINTA chứa ticagrelor, một thành phần của nhóm hóa học cyclopentyltriazolopyrimidine (CPTP), một thuốc đối kháng thụ thể chọn lọc adenosine diphosphate (ADP) hoạt động trên thụ thể $P2Y_{12}$ ADP có thể ngăn cản quá trình hoạt hóa và kết tập tiểu cầu qua trung gian ADP. Ticagrelor có hoạt tính khi dùng đường uống và tương tác thuận nghịch với thụ thể $P2Y_{12}$ ADP của tiểu cầu. Ticagrelor không tương tác với vị trí gắn ADP của chính nó, nhưng lại tương tác với thụ thể $P2Y_{12}$ ADP của tiểu cầu để ngăn chặn việc dẫn truyền tín hiệu.

Tác động dược lực học

Khởi phát tác động

Trên những bệnh nhân bị bệnh động mạch vành ổn định sử dụng ASA, ticagrelor cho thấy khởi phát nhanh tác động dược lý với khả năng ức chế kết tập tiểu cầu (IPA) trung bình ở nhóm dùng ticagrelor sau 0,5 giờ sử dụng liều nạp 180 mg vào khoảng 41%, hiệu quả ức chế kết tập tiểu cầu (IPA) tối đa là 89% sau khi dùng thuốc 2-4 giờ và duy trì tiếp 2-8 giờ. 90% bệnh nhân có mức độ ức chế kết tập tiểu cầu (IPA) cuối cùng là >70% sau hai giờ dùng thuốc.

https://nhathuocngocanh.com/

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 Lượng và Cách Sử Dụng*).

Hiệu quả và an toàn trên lâm sàng

Nghiên cứu PLATO được thực hiện trên 18.624 bệnh nhân có triệu chứng của đau thắt ngực không ổn định (UA) trong vòng 24 giờ, nhồi máu cơ tim không có ST chênh lên (NSTEMI) hoặc nhồi máu cơ tim có ST chênh lên (STEMI) và đã bắt đầu điều trị nội khoa, hoặc có can thiệp mạch vành qua da (PCI), hoặc phẫu thuật bắt cầu mạch vành (CABG) (xem phần *Chỉ Định Điều Trị*).

Trên nền điều trị ASA hằng ngày, dùng ticagrelor liều 90mg hai lần mỗi ngày cho thấy hiệu quả vượt trội hơn sử dụng clopidogrel liều 75 mg mỗi ngày trên tiêu chí chính bao gồm tử vong tim mạch [CV], nhồi máu cơ tim [MI] hoặc đột quỵ, với sự khác biệt rõ rệt về tiêu chí tử vong tim mạch và nhồi máu cơ tim. Bệnh nhân sử dụng liều nạp 300 mg clopidogrel (có thể lên đến 600mg nếu có can thiệp mạch vành qua da (PCI)) hoặc 180 mg ticagrelor.

Kết quả nghiên cứu đến sớm (giảm 1% nguy cơ tuyệt đối [absolute risk reduction-ARR] và giảm 12% nguy cơ tương đối [Relative risk reduction-RRR] sau 30 ngày) với hiệu quả điều trị hằng định suốt 12 tháng, tính theo ARR là 1,9% mỗi năm và RRR là 16%. Kết quả cho thấy thời gian điều trị bằng ticagrelor cho bệnh nhân có thể lên đến 12 tháng (xem phần *Liều Lượng và Cách Sử Dụng*). Điều trị cho 54 bệnh nhân bị Hội Chứng Mạch Vành Cấp bằng ticagrelor thay vì clopidogrel sẽ ngăn ngừa 1 biến cố huyết khối xơ vữa động mạch, điều trị cho 91 bệnh nhân giúp ngăn ngừa 1 trường hợp tử vong tim mạch (xem Biểu đồ 1 và Bảng 3).

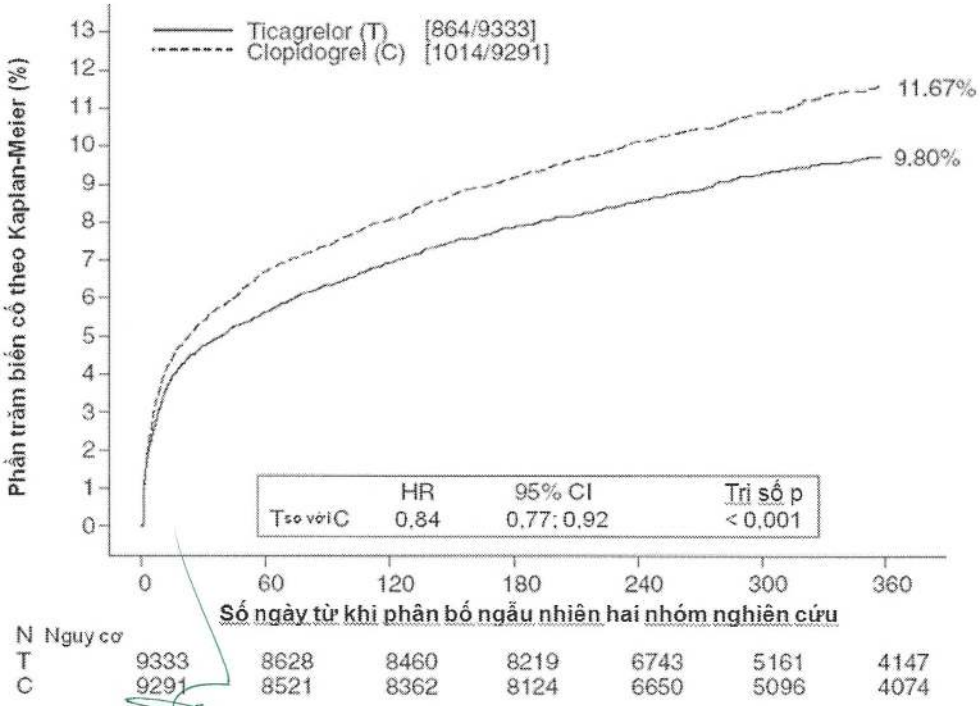
Hiệu quả điều trị của ticagrelor cao hơn clopidogrel nhất quán trên nhiều phân nhóm bệnh nhân phân loại theo cân nặng, giới tính, tiền sử bị bệnh đái tháo đường, có cơn thiếu máu não thoáng qua hoặc đột quỵ không xuất huyết, hoặc tái thông mạch máu; các trị liệu phối hợp thuốc với heparin, chất ức chế GpIIb/IIIa và ức chế bơm proton (xem phần *Tương Tác Thuốc và Các Dạng Tương Tác Khác*), chỉ số dự đoán biến cố cuối cùng (STEMI, NSTEMI hoặc UA); và quá trình điều trị được ấn định khi phân bố ngẫu nhiên bệnh nhân vào nghiên cứu (xâm lấn hoặc dùng thuốc).

https://nhathuocngocanh.com/

Đã ghi nhận có sự tương tác điều trị không đáng kể với vùng nghiên cứu mà tỷ số rủi ro (HR - Harzard Ratio) trên tiêu chí chính có lợi trên nhóm dùng ticagrelor ở hầu hết các vùng nghiên cứu nhưng lại có lợi hơn cho nhóm dùng clopidogrel khi nghiên cứu ở Bắc Mỹ, chiếm tỷ lệ khoảng 10% tổng dân số nghiên cứu (giá trị p= 0,045).

Các phân tích thêm gợi ý khả năng liên quan tới liều dùng ASA như là làm giảm hiệu quả đã được ghi nhận trên nhóm dùng ticagrelor khi tăng liều ASA. Nên dùng liều duy trì hằng ngày ASA là 75-100 mg khi kết hợp với BRILINTA (xem phần *Liều Lượng và Cách Sử Dụng* và *Lưu Ý và Thận Trọng Đặc Biệt Khi Dùng*).

Biểu đồ 1 trình bày đánh giá nguy cơ xảy ra biến cố đầu tiên trên tiêu chí gộp chung về hiệu quả điều trị.



Biểu đồ 1 – Thời gian cho đến khi xảy ra tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim và đột quỵ đầu tiên (trong nghiên cứu PLATO)

BRILINTA làm giảm tần suất tiêu chí gộp chung chính (primary composite endpoint) so với clopidogrel ở cả nhóm bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định (UA)/ nhồi máu cơ tim không có ST chênh lên (NSTEMI) và nhồi máu cơ tim có ST chênh lên (STEMI) (Bảng 3).

https://nhathuocngocanh.com/

Bảng 3 – Các biến cố lâm sàng trong nghiên cứu PLATO

	BRILINTA(% bệnh nhân có biến cố) N=9.333	Clopidogrel (% bệnh nhân có biến cố) N=9.291	ARR[a] (%/năm)	RRR[a](%) (95% CI)	*P*
Tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim (ngoại trừ nhồi máu cơ tim im lặng) hoặc đột quỵ	9,3	10,9	1,9	16 (8; 23)	0,0003
Can thiệp xâm lấn	8,5	10,0	1,7	16 (6; 25)	0,0025
Can thiệp nội khoa	11,3	13,2	2,3	15 (0,3; 27)	0,0444[d]
Tử vong tim mạch	3,8	Tác dụng không mong muốn	1,1	21 (9; 31)	0,0013
Nhồi máu cơ tim (ngoại trừ nhồi máu cơ tim im lặng)[b]	5,4	6,4	1,1	16 (5; 25)	0,0045
Đột quỵ	1,3	1,1	- 0,2	-17 (-52; 9)	0,2249
Tổng số ca tử vong, nhồi máu cơ tim (ngoại trừ nhồi máu cơ tim im lặng) hoặc đột quỵ	9,7	11,5	2,1	16 (8; 23)	0,0001
Tử vong tim mạch, tổng số ca nhồi máu cơ tim, đột quỵ, thiếu máu cục bộ tái phát nặng, thiếu máu cục bộ tái phát, cơn thiếu máu não thoáng qua, hoặc các biến cố do huyết khối động mạch khác[c]	13,8	15,7	2,1	12 (5; 19)	0,0006
Tử vong do mọi nguyên nhân	Chống chỉ định	5,4	1,4	22 (11; 31)	0,0003[d]
Huyết khối trong khung nong/ giá đỡ (stent)	1,2	1,7	0,6	32 (8; 49)	0,0123[d]

https://nhathuocngocanh.com/

[a]ARR = giảm nguy cơ tuyệt đối; RRR = giảm nguy cơ tương đối = (1- Tỷ số rủi ro) x 100%. Một giá trị âm của RRR chứng tỏ gia tăng nguy cơ tương đối
[b] ngoại trừ nhồi máu cơ tim im lặng
[c]SRI = thiếu máu cục bộ tái phát nặng; RI = thiếu máu cục bộ tái phát; TIA = cơn thiếu máu não thoáng qua; ATE = biến cố do huyết khối động mạch. Tổng số ca nhồi máu cơ tim bao gồm cả nhồi máu cơ tim im lặng với ngày xảy ra biến cố là ngày phát hiện bệnh.
[d] Giá trị có ý nghĩa không đáng kể; tất cả các giá trị khác đều đạt ý nghĩa thống kê xác định bằng phép kiểm theo bậc.

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

Nhằm khảo sát tần suất ngưng thất và loạn nhịp tim trong nghiên cứu PLATO, các nhà nghiên cứu đã tiến hành theo dõi điện tâm đồ liên tục 24 giờ (Holter) trên một phân nhóm gần 3000 bệnh nhân, trong đó có khoảng 2000 bệnh nhân được ghi nhận ở cả giai đoạn cấp của hội chứng mạch vành cấp và sau 1 tháng. Biến số quan tâm đầu tiên là tần suất ngưng thất ≥ 3 giây. Nhiều bệnh nhân bị ngưng thất khi sử dụng ticagrelor (6%) hơn so với dùng clopidogrel (3,5%) trong giai đoạn cấp và 2,2% ở nhóm dùng ticagrelor so với 1,6% dùng clopidogrel sau 1 tháng (xem phần *Lưu Ý và Thận Trọng Đặc Biệt Khi Dùng*). Việc gia tăng ngưng thất trong giai đoạn cấp của Hội Chứng Mạch Vành Cấp được ghi nhận ở các bệnh nhân dùng ticagrelor có tiền sử bị suy tim sung huyết (9,2% so với 5,4% bệnh nhân không có tiền sử suy tim sung huyết); với bệnh nhân sử dụng clopidogrel, 4% ở bệnh nhân có tiền sử suy tim sung huyết so với 3,6% bệnh nhân không có tiền sử suy tim sung huyết). Sự mất cân bằng này không xuất hiện sau 1 tháng: lần lượt là 2% so với 2,1% trên bệnh nhân sử dụng ticagrelor có và không có tiền sử suy tim sung huyết, 3,8% so với 1,4% ở nhóm bệnh nhân dùng clopidogrel. Không có tác động không mong muốn trên lâm sàng liên quan tới sự mất cân bằng này (ngay cả việc đặt máy tạo nhịp) trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

Phân nhóm theo kiểu di truyền trong nghiên cứu PLATO

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

Tiêu chí kết hợp về hiệu quả và an toàn

Tiêu chí kết hợp về hiệu quả và an toàn (tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim, đột quỵ hoặc tổng số ca xuất huyết nặng theo định nghĩa của nghiên cứu PLATO)

https://nhathuocngocanh.com/

cho thấy lợi ích về hiệu quả của BRILINTA so với clopidogrel không bị ảnh hưởng bởi các biến cố xuất huyết nặng (ARR 1,4%, RRR 8%, HR 0,92; p=0,0257) suốt 12 tháng sau Hội Chứng Mạch Vành Cấp.

Đối tượng trẻ em
Cơ quan Quản lý Thuốc Châu Âu đã miễn trừ việc bắt buộc nộp các kết quả nghiên cứu về BRILINTA trên tất cả các phân nhóm trẻ em trong chỉ định được phê duyệt (xem *Liều Lượng và Cách Sử Dụng* và *ĐặcTính Dược Động Học*).

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 1260 mg.

Hấp thu
Ticagrelor hấp thu nhanh với tmax 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 tmax trung bình khoảng 2,5 giờ. Sau khi uống 90 mg ticagrelor lúc đói, nồng độ đỉnh C_{max} đạt 529 ng/ml và diện tích dưới đường cong AUC là 3.451 ng*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 Cmax của chất chuyển hóa có hoạt tính nhưng không ảnh hưởng đến nồng độ đỉnh Cmax 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.

Phân bố
Thể tích phân bố ở trạng thái hằng định của ticagrelor là 87,51. Ticagrelor và chất chuyển hóa có hoạt tính liên kết cao với protein huyết tương (>99,7%).

Chuyển hóa
CYP3A4 là men 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 men CYP3A có thể đi từ hoạt hóa đến ức chế.

Chất chuyển hóa chính của ticagrelor là AR-C124910XX, chất này cũng có hoạt tính khi nghiên cứu *in vitro* gắn kết với thụ thể $P2Y_{12}$ ADP của tiểu cầu. Thời gian và nồng độ tiếp xúc với chất chuyển hóa có hoạt tính bằng khoảng 30-40% thời gian và nồng độ tiếp xúc với ticagrelor.

Thải trừ

Đường thải trừ chính của ticagrelor thông qua chuyển hóa ở gan. Khi uống ticagrelor được đánh dấu phóng xạ, hoạt tính phóng xạ được hoàn hồi trung bình

https://nhathuocngocanh.com/

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

Các nhóm dân số đặc biệt

Người cao tuổi

Quan sát thấy nồng độ và thời gian tiếp xúc với ticagrelor (khoảng 25% đối với cả Cmax và AUC) và chất chuyển hóa có hoạt tính ở những bệnh nhân cao tuổi (≥ 75 tuổi) bị Hội Chứng Mạch Vành Cấp cao hơn so với nhóm bệnh nhân trẻ hơn theo phân tích dược động học trên các cá thể nghiên cứu. Sự khác biệt này không có ý nghĩa lâm sàng (xem phần *Liều Lượng và Cách Sử Dụng*).

Trẻ em

Ticagrelor chưa được nghiên cứu trên đối tượng trẻ em (xem phần *Liều Lượng và Cách Sử Dụng* 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% 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 Lượng và Cách Sử Dụng*).

Bệnh nhân suy gan

Nồng độ đỉnh Cmax 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 Lượng và Cách Sử Dụng*). 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 *Lưu Ý và Thận Trọng Đặc Biệt Khi Dùng*).

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 hơn18% so với bệnh nhân da trắng. Theo các nghiên cứu dược lý trên lâm sàng, nồng độ và thời gian tiếp xúc (Cmax 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.

https://nhathuocngocanh.com/

DANH MỤC TÁ DƯỢC

Nhân viên
Mannitol (E421)
Dibasic calcium phosphate
Magnesium stearate (E470b)
Sodium starch glycolate
Hydroxypropyl-cellulose (E463)

Bao viên
Talc
Titanium dioxide (E171)
Ferric oxide yellow (E172)
Polyethylene-glycol 400
Hypromellose (E464)

TÍNH TƯƠNG KỴ
Không áp dụng

HẠN DÙNG
36 tháng kể từ ngày sản xuất.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT KHI BẢO QUẢN
Không bảo quản quá 30°C.

DẠNG TRÌNH BÀY:
Vỉ PVC-PVDC/Al (với biểu tượng mặt trời/mặt trăng) chứa 10 viên; hộp 6 vỉ x 10 viên.

NGÀY HIỆU ĐÍNH TOA THUỐC
Tháng 4 năm 2013.

NHÀ SẢN XUẤT
AstraZeneca AB
Gärtunavägen, SE-151 85 Södertälje
Thụy Điển

PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN TRƯỚC KHI DÙNG. NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ.

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO TOA CỦA BÁC SỸ.

THÔNG BÁO CHO BÁC SĨ NHỮNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI DÙNG THUỐC.

ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM.

BRILINTA is a trademark of AstraZeneca Group of companies.

© AstraZeneca 2013.

GEL No.: CV.000-668-974.2.0.