



Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

AZOSUGREL 5 MG

"Để xa tầm tay trẻ em"

"Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng"

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất:

Prasugrel 5 mg

(Dưới dạng prasugrel hydroclorid 5,49 mg)

Thành phần tá dược: Cellulose vi tinh thể pH 101, mannitol, crospovidon, colloidal anhydrous silica, magnesi stearat, HPMC 615, PEG 6000, titan dioxyd, talc, sắt oxyd vàng.

2. DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim

Mô tả dạng bào chế: Viên nén bao phim hình tròn, màu vàng.

3. CHỈ ĐỊNH

Phối hợp với acid acetylsalicylic – ASA để phòng ngừa huyết khối xơ vữa ở người lớn bị hội chứng mạch vành cấp (như đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim không có ST chênh (UA/NSTMI), hoặc nhồi máu cơ tim có ST chênh (STEMI) trải qua can thiệp mạch vành qua da (PCI) sớm hoặc muộn.

4. LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Người lớn

Liều khởi đầu là dùng 60 mg một lần duy nhất trong ngày đầu tiên. Sau đó tiếp tục dùng với liều 10 mg mỗi ngày một lần. Ở những bệnh nhân có UA/ NSTMI, đã được chụp mạch vành 48 giờ sau nhập viện thì chỉ nên dùng liều khởi đầu tại thời điểm can thiệp mạch vành (PCI). Bệnh nhân dùng prasugrel cũng nên dùng ASA hàng ngày (liều 75 mg đến 325 mg).

Ở những bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp (ACS) được kiểm soát bằng PCI, ngưng sớm sử dụng bất kỳ một thuốc chống kết tập bất kỳ nào, bao gồm cả prasugrel, đều có thể làm tăng nguy cơ huyết khối, nhồi máu cơ tim hoặc tử vong, do các bệnh lý của bệnh nhân. Khuyến khích một liệu trình điều trị lên đến 12 tháng trừ khi có chỉ định lâm sàng về việc ngưng sử dụng thuốc này.

Bệnh nhân ≥ 75 tuổi

Việc sử dụng prasugrel ở bệnh nhân trên 75 tuổi thường không được khuyến cáo. Nếu sau khi đánh giá lợi ích/ nguy cơ cẩn thận trên từng cá nhân bởi các bác sĩ kê đơn, việc điều trị được coi là cần thiết cho nhóm bệnh nhân ≥ 75 tuổi, liều khởi đầu là 60 mg và liều duy trì là 5 mg mỗi ngày. Bệnh nhân ≥ 75 tuổi nhạy cảm với xuất huyết hơn và hấp thu các chất chuyển hóa có hoạt tính của prasugrel cao hơn.

Bệnh nhân có cân nặng dưới 60 kg



Liều khởi đầu là 60 mg một lần duy nhất sau đó sử dụng liều duy trì 5 mg/lần/ngày. Liều duy trì 10 mg không được khuyến cáo. Nguyên nhân là do sự tăng phơi nhiễm với chất chuyển hóa có hoạt tính của prasugrel và sự tăng nguy cơ chảy máu ở bệnh nhân có cân nặng < 60 kg khi dùng liều 10 mg/lần/ngày so với bệnh nhân $\geq$ 60 kg.

Suy thận

Không cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận, kể cả bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối. Kinh nghiệm điều trị ở bệnh nhân suy thận còn hạn chế.

Suy gan

Không cần hiệu chỉnh liều ở những bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình (Child Pugh A và B). Kinh nghiệm điều trị ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan nhẹ và trung bình còn hạn chế. Prasugrel được chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan nặng (Child Pugh C).

Trẻ em

Hiệu quả và an toàn khi sử dụng prasugrel ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được xác định. Dữ liệu lâm sàng còn hạn chế ở trẻ em bị thiếu máu hồng cầu hình liềm.

Cách dùng

Dùng đường uống, có thể dùng chung với thức ăn hoặc không. Sử dụng liều nạp 60 mg khi nhện đôi có thể cho hiệu quả nhanh nhất. Không nghiền nát hoặc làm vỡ viên thuốc.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với prasugrel hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Chảy máu bệnh lý thể hoạt động

Tiền sử đột quỵ hoặc có cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua (TIA)

Suy gan nặng (Child Pugh C)

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Nguy cơ xuất huyết

Trong thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 3 (TRITON), các tiêu chí loại trừ chính bao gồm tăng nguy cơ xuất huyết; thiếu máu; giảm tiểu cầu; tiền sử phát hiện bệnh lý nội sọ. Bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp tính kiểm soát bằng PCI và được điều trị bằng prasugrel và ASA cho thấy nguy cơ xuất huyết lớn và nhỏ theo hệ thống phân loại TIMI tăng lên. Do đó, việc sử dụng prasugrel ở những bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao chỉ nên được cân nhắc khi lợi ích phòng ngừa các biến cố thiếu máu cục bộ được cho là lớn hơn nguy cơ chảy máu nghiêm trọng. Mối lo ngại này đặc biệt cho những nhóm bệnh nhân sau:

- Bệnh nhân $\geq$ 75 tuổi
- Có nguy cơ xuất huyết (ví dụ như do chấn thương gần đây, phẫu thuật gần đây, xuất huyết tiêu hóa gần đây hoặc tái phát, hoặc bệnh loét dạ dày tá tràng thể hoạt động)
- Cân nặng dưới 60 kg. Ở những bệnh nhân này, liều duy trì 10 mg không được khuyến cáo thay vào đó nên sử dụng liều duy trì 5 mg.
- Dùng đồng thời các thuốc có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết, bao gồm thuốc chống đông máu đường uống, clopidogrel, thuốc chống viêm không steroid (NSAID), và thuốc tiêu sợi huyết.

Đối với những bệnh nhân đang bị chảy máu mà cần phải đảo ngược tác dụng dược lý của prasugrel, việc truyền tiểu cầu có thể phù hợp.

Việc sử dụng prasugrel ở bệnh nhân trên 75 tuổi thường không được khuyến cáo và chỉ nên dùng thận trọng sau khi bác sĩ kê đơn đánh giá cẩn thận lợi ích/ nguy cơ và cho thấy lợi ích phòng ngừa các biến cố thiếu máu cục bộ lớn hơn nguy cơ chảy máu nghiêm trọng. Trong thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 3, những bệnh nhân này có nguy cơ chảy máu nhiều hơn, bao gồm cả bệnh nhân xuất huyết gây tử vong, so với những bệnh nhân dưới 75 tuổi. Nếu được kê đơn, nên dùng liều duy trì thấp hơn là 5 mg; liều duy trì 10 mg không được khuyến cáo.

Ở những bệnh nhân suy thận (bao gồm cả ESRD) và suy gan trung bình việc sử dụng prasugrel còn hạn chế. Những bệnh nhân này có thể bị tăng nguy cơ xuất huyết. Vì vậy, prasugrel nên được sử dụng thận trọng cho nhóm bệnh nhân này.

Bệnh nhân nên được thông báo rằng có thể mất nhiều thời gian hơn bình thường để cầm máu khi họ dùng prasugrel (kết hợp với ASA) và họ nên báo cáo bất kỳ trường hợp chảy máu bất thường nào (vị trí hoặc thời gian) cho bác sĩ.

Rủi ro xuất huyết liên quan đến thời điểm sử dụng liều nạp trong NSTEMI

Trong một thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân NSTEMI (nghiên cứu ACCOAST), những bệnh nhân được lên lịch chụp động mạch vành trong vòng 2 đến 48 giờ sau khi phân nhóm ngẫu nhiên, liều nạp prasugrel được dùng trung bình 4 giờ trước khi chụp động mạch vành làm tăng nguy cơ chảy máu lớn và nhỏ khi can thiệp, so với dùng liều nạp prasugrel tại thời điểm PCI. Do đó, ở những bệnh nhân UA/ NSTEMI, có chụp mạch vành trong vòng 48 giờ sau khi nhập viện, nên dùng liều nạp tại thời điểm PCI.

Phẫu thuật

Bệnh nhân nên thông báo cho bác sĩ và nha sĩ rằng họ đang dùng prasugrel trước khi tiến hành bất kỳ cuộc phẫu thuật nào và trước khi sử dụng bất kỳ thuốc mới nào. Nếu bệnh nhân được lên lịch phẫu thuật và không cần tác dụng chống kết tập tiểu cầu, nên ngừng sử dụng prasugrel ít nhất 7 ngày trước khi phẫu thuật. Bệnh nhân trải qua phẫu thuật CABG trong vòng 7 ngày sau khi ngừng prasugrel có thể gia tăng tần suất (gấp 3 lần) và mức độ nghiêm trọng của xuất huyết. Lợi ích và nguy cơ của prasugrel nên được cân nhắc cẩn thận ở những bệnh nhân chưa xác định được giải phẫu mạch vành và có khả năng cần CABG khẩn cấp.

Quá mẫn bao gồm phù mạch

Các phản ứng quá mẫn bao gồm phù mạch đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng prasugrel, kể cả ở những bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với clopidogrel. Nên theo dõi các dấu hiệu quá mẫn ở những bệnh nhân tiền sử dị ứng với thienopyridin.

Xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP)

TTP đã được báo cáo khi sử dụng prasugrel. TTP là một tình trạng nghiêm trọng và cần được điều trị kịp thời.

Morphin và các opioid khác

Giảm hiệu quả của prasugrel được thấy ở những bệnh nhân dùng đồng thời prasugrel và morphin.

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

Chưa có nghiên cứu lâm sàng nào được thực hiện ở phụ nữ mang thai và cho con bú.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác hại trực tiếp liên quan đến việc mang thai, sự phát triển phôi/ bào thai, sinh nở hoặc phát triển sau sinh. Tuy nhiên, các nghiên cứu động vật không phải luôn luôn tiên đoán một phản ứng ở con người. Vì vậy, prasugrel chỉ nên được sử dụng trong thai kỳ khi lợi ích cho mẹ vượt trội hơn các nguy cơ tiềm ẩn cho thai nhi.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Người ta không biết liệu prasugrel được bài tiết vào sữa mẹ ở người hay không. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy prasugrel được bài tiết vào sữa mẹ. Sử dụng prasugrel khi cho con bú không được khuyến cáo.

Khả năng sinh sản

Prasugrel không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của chuột đực và chuột cái ở liều uống lên đến mức phơi nhiễm gấp 240 lần khuyến cáo liều duy trì hàng ngày cho con người (tính theo mg/m²).

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

Prasugrel được coi như không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể tới khả năng lái xe, vận hành máy móc.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Warfarin:

Việc dùng đồng thời prasugrel với các dẫn xuất coumarin khác ngoài warfarin chưa được nghiên cứu. Bởi vì khả năng tăng nguy cơ chảy máu, nên cần cẩn trọng khi dùng đồng thời warfarin (hoặc các dẫn xuất coumarin khác) và prasugrel.

Thuốc chống viêm không steroid (NSAID):

Việc dùng đồng thời với các thuốc NSAID đang điều trị lâu dài chưa được nghiên cứu. Do khả năng tăng nguy cơ chảy máu, nên thận trọng khi sử dụng đồng thời các thuốc NSAID lâu dài đó (bao gồm cả chất ức chế COX-2) với prasugrel.

Prasugrel có thể được dùng đồng thời với các thuốc được chuyển hóa bởi enzym cytochrom P450 (bao gồm cả các statin), hoặc các thuốc là chất cảm ứng hoặc chất ức chế enzym cytochrom P450. Prasugrel cũng có thể được dùng đồng thời với ASA, heparin, digoxin và các thuốc làm tăng pH dạ dày bao gồm thuốc ức chế bơm proton và thuốc chẹn H₂. Mặc dù không được nghiên cứu trong các nghiên cứu tương tác cụ thể, prasugrel đã được sử dụng đồng thời với các heparin trọng lượng phân tử thấp, bivalirudin và chất ức chế GP IIb/IIIa (không có thông tin về loại chất ức chế GP IIb/IIIa được sử dụng) mà không bằng chứng về các tương tác bất lợi có ý nghĩa lâm sàng trong thử nghiệm lâm sàng.

Ảnh hưởng của các thuốc khác đến Prasugrel:

- *Acid acetylsalicylic*: Prasugrel được dùng đồng thời với acid acetylsalicylic (ASA). Mặc dù có thể xảy ra tương tác dược lực học với ASA dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu, nhưng những bệnh nhân được điều trị đồng thời với ASA đã được chứng minh về an toàn và hiệu quả.

- *Heparin*: Một liều tiêm tĩnh mạch duy nhất của heparin không phân đoạn (100 U/kg) làm thay đổi không đáng kể tác dụng đông máu hoặc ức chế kết tập tiểu cầu của prasugrel. Vì vậy, hai thuốc có thể được đồng thời tuy rằng có khả năng tăng nguy cơ chảy máu.

- *Các statin*

Atorvastatin (80 mg mỗi ngày) không làm thay đổi dược động học và tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu của prasugrel. Do đó, các statin được chuyển hóa bởi CYP3A không được dự đoán là có ảnh hưởng đến dược động học hoặc khả năng ức chế kết tập tiểu cầu của prasugrel.

- *Thuốc làm tăng dạ dày pH*:

Đồng sử dụng hàng ngày prasugrel với ranitidin (thuốc chẹn H₂) hoặc lansoprazol (thuốc ức chế bơm proton) không làm thay đổi AUC và T_{max} của chất chuyển hóa có hoạt tính nhưng làm giảm C_{max} lần lượt 14% và 29% trong thử nghiệm lâm sàng pha 3.

Prasugrel đã được sử dụng mà không quan tâm tới việc sử dụng đồng thời thuốc ức chế bơm proton hoặc thuốc chẹn H₂. Sử dụng liều nạp 60 mg prasugrel mà không sử dụng đồng thời với thuốc ức chế bơm proton có thể mang lại tác dụng nhanh nhất.

- *Chất ức chế CYP3A*

Ketoconazol (400 mg mỗi ngày), một chất ức chế chọn lọc và mạnh CYP3A4 và CYP3A5: không ảnh hưởng đến khả năng ức chế tiểu cầu của prasugrel hay AUC và T_{max} của chất chuyển hóa có hoạt tính, nhưng làm giảm C_{max} 34% đến 46%. Do đó, các chất ức chế CYP3A như thuốc chống nấm azol, chất ức chế protease HIV, clarithromycin, telithromycin, verapamil, diltiazem, indinavir, ciprofloxacin, và nước bưởi chùm sẽ không có ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của chất hoạt hóa có hoạt tính của prasugrel.

- *Chất cảm ứng cytochrom P450*

Rifampicin (600 mg mỗi ngày), một chất cảm ứng mạnh của CYP3A và CYP2B6 và cảm ứng của CYP2C9, CYP2C19, và CYP2C8: làm thay đổi không đáng kể dược động học của prasugrel. Do đó, thuốc cảm ứng CYP3A như rifampicin, carbamazepin, và các chất cảm ứng cytochrom P450 khác được dự đoán là không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của chất hoạt hóa có hoạt tính của prasugrel.

- *Morphin và các opioid khác*:

Hấp thu chậm và giảm các chất ức chế P2Y₁₂ đường uống, bao gồm prasugrel và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp được điều trị bằng morphin. Tương tác này có thể liên quan đến việc giảm nhu động đường tiêu hóa và có áp dụng cho các opioid khác. Sự liên quan về mặt lâm sàng vẫn chưa rõ, nhưng dữ liệu cho thấy khả năng giảm hiệu quả của prasugrel ở những bệnh nhân dùng đồng thời prasugrel và morphin. Ở những bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp tính, không thể ngừng sử dụng morphin và rất cần dùng ức chế P2Y₁₂ nhanh, có thể xem xét việc sử dụng chất ức chế P2Y₁₂ qua đường tiêm

Ảnh hưởng của prasugrel đến các thuốc khác:

- *Digoxin*: Prasugrel không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng lên dược động học của digoxin.

- *Các thuốc được chuyển hóa bởi CYP2C9*: Prasugrel không ức chế CYP2C9, vì nó không ảnh hưởng đến dược động học của S-warfarin. Do khả năng tăng nguy cơ chảy máu, nên thận trọng khi dùng đồng thời warfarin và prasugrel.

- *Các thuốc được chuyển hóa bởi CYP2B6*: Prasugrel là chất ức chế yếu CYP2B6. Ở những người khỏe mạnh, prasugrel làm giảm phơi nhiễm với hydroxybupropion 23% là một chất chuyển hóa qua trung gian CYP2B6 của bupropion. Tác dụng này có thể chỉ được quan tâm về mặt lâm sàng khi prasugrel được dùng đồng thời với các thuốc mà CYP2B6 là con đường chuyển hóa duy nhất và có của sổ điều trị hẹp (ví dụ: cyclophosphamid, efavirenz).

Tương kỵ của thuốc

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các tác dụng không mong muốn: xuất huyết và không xuất huyết ở nghiên cứu TRITON hoặc các phản ứng có hại được báo cáo một cách tự phát, được liệt kê theo các nhóm cơ quan và tần suất như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ và $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ và $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ và $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$); không rõ (không ước tính được từ các dữ liệu có sẵn).

Rối loạn máu và hệ thống bạch huyết

Thường gặp: thiếu máu.

Hiếm gặp: giảm tiểu cầu.

Không rõ: xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP).

Rối loạn hệ thống miễn dịch:

Ít gặp: quá mẫn bao gồm cả phù mạch.

Rối loạn mắt:

Ít gặp: xuất huyết mắt.

Rối loạn mạch:

Thường gặp: ồ ạt máu

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất:

Thường gặp: chảy máu cam

Ít gặp: ho ra máu

Rối loạn đường tiêu hóa:

Thường gặp: xuất huyết tiêu hóa

Ít gặp: xuất huyết sau phúc mạc, xuất huyết trực tràng, đại tiện ra máu, chảy máu lợi

Rối loạn da và mô dưới da:

Thường gặp: phát ban, bầm máu

Rối loạn thận và tiết niệu:

Thường gặp: đái máu

Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc:

Thường gặp: tụ máu và xuất huyết tại chỗ tiêm

Chấn thương, ngộ độc và biến chứng phẫu thuật:

Thường gặp: bầm tím

Ít gặp: xuất huyết sau phẫu thuật

Hiếm gặp: tụ máu dưới da

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

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều

Quá liều prasugrel có thể dẫn đến kéo dài thời gian chảy máu và các biến chứng chảy máu sau đó. Không có sẵn dữ liệu khắc phục được tác dụng dược lý này của prasugrel;

Cách xử trí khi dùng thuốc quá liều

Nếu cần xử trí nhanh việc thời gian chảy máu kéo dài, có thể cân nhắc truyền tiểu cầu và/ hoặc các sản phẩm máu khác.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Mã ATC: B01AC22

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

Cơ chế tác dụng: Prasugrel là chất ức chế sự hoạt hóa và kết tập của tiểu cầu thông qua sự gắn không thuận nghịch của chất chuyển hóa với P2Y₁₂ trên các thụ thể ADP của tiểu cầu. Vì tiểu cầu tham gia vào quá trình khởi đầu và/ hoặc tiến triển các biến chứng huyết khối của bệnh xơ vữa động mạch, nên sự ức chế chức năng tiểu cầu có thể làm giảm tỷ lệ các biến cố tim mạch như tử vong, nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ.

Sau một liều nạp 60 mg prasugrel, sự ức chế kết tập tiểu cầu do ADP gây ra xảy ra sau 15 phút với 5 μ M ADP và 30 phút với 20 μ M ADP. Sự ức chế tối đa của prasugrel đối với sự kết tập tiểu cầu do ADP là 83% với 5 μ M ADP và 79% với 20 μ M ADP, trong cả hai trường hợp với 89% người khỏe mạnh và bệnh nhân xơ vữa động mạch đạt được ít nhất 50% ức chế kết tập tiểu cầu sau 1 giờ. Khả năng ức chế kết tập tiểu cầu ở trạng thái ổn định trung bình là 74% đối với 5 μ M ADP và 69% đối với 20 μ M ADP, và đạt được sau 3 đến 5 ngày dùng liều duy trì 10 mg prasugrel trước khi dùng liều tải 60 mg. Hơn 98% đối tượng có $\geq 20\%$ ức chế kết tập tiểu cầu trong thời gian dùng thuốc duy trì.

Kết tập tiểu cầu dần dần trở lại ban đầu sau 7-9 ngày sau khi dùng một liều nạp duy nhất 60 mg prasugrel và trong 5 ngày sau khi ngừng dùng liều duy trì ở trạng thái ổn định.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Prasugrel là một tiền thuốc và nhanh chóng được chuyển hóa *in vivo* thành chất chuyển hóa có hoạt tính và các chất chuyển hóa không hoạt tính. Diện tích dưới đường cong của chất chuyển hóa có hoạt tính (AUC) biến thiên từ mức trung bình đến thấp (27% đến 19%). Dược động học của prasugrel tương tự nhau ở người khỏe mạnh, bệnh nhân xơ vữa động mạch ổn định, và bệnh nhân trải qua can thiệp mạch vành qua da.

Hấp thu

Sự hấp thu và chuyển hóa prasugrel diễn ra nhanh chóng, với nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) của chất chuyển hóa có hoạt tính đạt được khoảng 30 phút sau khi dùng thuốc. Mức độ hấp

thu chất chuyển hóa có hoạt tính tăng tương ứng với mức liều điều trị. Trong một nghiên cứu trên người khỏe mạnh, AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính không bị ảnh hưởng bởi bữa ăn nhiều chất béo và nhiều calo, nhưng C_{max} giảm 49% và thời gian để đạt tới C_{max} (T_{max}) đã tăng từ 0,5 đến 1,5 giờ. Prasugrel có thể uống lúc đói hoặc no. Tuy nhiên dùng thuốc khi đói có thể khiến thuốc phát huy tác dụng nhanh chóng nhất.

Phân bố

Chất chuyển hóa có hoạt tính liên kết với albumin huyết thanh người (trong dung dịch đệm 4%) khoảng 98%.

Chuyển hóa

Prasugrel không được phát hiện trong huyết tương sau khi uống. Nó nhanh chóng được thủy phân trong ruột thành một thiolacton, sau đó được chuyển đổi thành các chất chuyển hóa có hoạt tính bằng một bước duy nhất nhờ cytochrom P450, chủ yếu bởi CYP3A4 và CYP2B6 và chuyển hóa ít hơn bởi CYP2C9 và CYP2C19. Chất chuyển hóa có hoạt tính sau đó được S-methyl hóa hay liên hợp với cystein thành hai hợp chất không có hoạt tính.

Ở người khỏe mạnh, bệnh nhân xơ vữa động mạch ổn định và bệnh nhân bệnh mạch vành cấp (ACS) khi dùng prasugrel, không có tác dụng liên quan của đa hình gen CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 liên quan trên được động học của prasugrel hoặc khả năng ức chế kết tập tiểu cầu của nó.

Thải trừ

Khoảng 68% liều dùng prasugrel được thải trừ qua nước tiểu và 27% thải trừ qua phân, dưới dạng chất chuyển hóa không hoạt tính. Nửa đời thải trừ của chất chuyển hóa có hoạt tính khoảng 7,4 giờ (trong khoảng từ 2 đến 15 giờ)

Sử dụng ở một số đối tượng đặc biệt:

Người già: Trong một nghiên cứu trên người khỏe mạnh trong độ tuổi từ 20 đến 80, tuổi tác không có ảnh hưởng đáng kể đến được động học của prasugrel hay khả năng ức chế kết tập tiểu cầu của nó. Trong thử nghiệm lâm sàng lớn ở giai đoạn 3, AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính cao hơn 19% ở những bệnh nhân ≥ 75 tuổi so với ở những bệnh nhân < 75 tuổi. Prasugrel nên được dùng thận trọng ở những bệnh nhân ≥ 75 tuổi do tiềm ẩn nguy cơ chảy máu ở nhóm đối tượng này. Trong một nghiên cứu ở những người có xơ vữa động mạch ổn định, AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính ở người ≥ 75 tuổi dùng liều 5 mg bằng xấp xỉ một nửa ở những người < 65 tuổi dùng liều 10 mg và tác dụng ức chế tiểu cầu của liều 5 mg giảm nhưng không thua kém so với liều 10 mg.

Suy gan: Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan nhẹ đến trung bình (Child Pugh Class A và B). Dược động học của prasugrel và khả năng ức chế sự kết tập tiểu cầu là tương tự nhau ở những bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình so với người khỏe mạnh. Dược động học của prasugrel ở bệnh nhân bị suy gan nặng chưa được nghiên cứu. Prasugrel chống chỉ định sử dụng ở bệnh nhân suy gan nặng.

Suy thận: Không cần hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận, bao gồm cả bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối (ESRD). Dược động học của prasugrel và khả năng ức chế kết tập tiểu cầu là tương tự nhau ở bệnh nhân suy thận mức độ trung bình ($CrCl = 30-50$ ml/phút) và người khỏe mạnh. Sự ức

chế kết tập tiểu cầu qua trung gian prasugrel cũng tương tự ở bệnh nhân ESRD cần chạy thận nhân tạo so với người khỏe mạnh, mặc dù Cmax và AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính giảm tương ứng 51% và 42% ở bệnh nhân ESRD.

Trọng lượng cơ thể: AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính ở những người khỏe mạnh và bệnh nhân có trọng lượng cơ thể < 60 kg cao hơn khoảng 30-40% so với những người có trọng lượng ≥ 60kg. Prasugrel nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân có trọng lượng dưới 60 kg do tiềm ẩn nguy cơ chảy máu ở nhóm đối tượng này. Trong một nghiên cứu ở những người có xơ vữa động mạch ổn định, AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính trung bình ở người có trọng lượng < 60 kg sử dụng liều prasugrel 5 mg thấp hơn 38% so với người ≥ 60 kg dùng 10 mg và tác dụng ức chế tiểu cầu ở liều 5 mg tương tự như ở liều 10 mg.

Dân tộc: Trong các nghiên cứu được lý lâm sàng, sau khi điều chỉnh theo trọng lượng cơ thể, AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính cao hơn khoảng 19% ở người Trung Quốc, Nhật Bản và Hàn Quốc so với ở người da trắng, chủ yếu liên quan đến việc phơi nhiễm với thuốc cao hơn ở người châu Á < 60 kg. Không có sự khác biệt về việc phơi nhiễm thuốc giữa người Trung Quốc, Nhật Bản và Hàn Quốc. Phơi nhiễm thuốc ở người gốc Phi và Tây Ban Nha có thể so sánh với người da trắng. Không khuyến cáo điều chỉnh liều chỉ dựa trên yếu tố dân tộc.

Giới tính: Ở người khỏe mạnh và bệnh nhân, dược động học của prasugrel ở nam giới và nữ giới là như nhau.

Trẻ em: Dược động học và dược lực học của prasugrel chưa được đánh giá ở trẻ em.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên (vỉ Alu/Alu), kèm tờ hướng dẫn sử dụng .

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C.

16. HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

17. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở.

18. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

Cơ sở sản xuất: Nhà máy HDPharma EU – Công ty Cổ phần Dược Vật tư y tế Hải Dương

Địa chỉ: Tầng 2, tòa nhà 4A, Thửa đất số 307, Cụm công nghiệp Cẩm Thượng, phường Cẩm Thượng, thành phố Hải Dương, tỉnh Hải Dương, Việt Nam.

