

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Prasugrel STELLA 10 mg

1. **Tên thuốc**
Prasugrel STELLA 10 mg
2. **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
3. **Thành phần công thức thuốc**
Thành phần hoạt chất:
Prasugrel 10 mg
Thành phần tá dược:
Mannitol, microcrystalline cellulose 112, hydroxypropyl cellulose, docusate sodium, croscarmellose sodium, magnesium stearate, opadry II 31K565001 brown (hypromellose, lactose monohydrate, iron oxide yellow, triacetin, titanium dioxide, iron oxide red, ferrousferic oxide/black iron oxide).
4. **Dạng bào chế**
Viên nén bao phim.
Viên nén hình capsule, bao phim màu nâu, hai mặt khum, một mặt khắc "10", một mặt trơn.
5. **Chỉ định**
Prasugrel STELLA 10 mg, sử dụng phối hợp với acid acetylsalicylic (ASA), được chỉ định trong dự phòng biến cố huyết khối do xơ vữa động mạch trên bệnh nhân là người lớn mắc hội chứng mạch vành cấp tính [như đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim không có đoạn ST chênh lên (UA/NSTEMI) hoặc nhồi máu cơ tim có đoạn ST chênh lên (STEMI)] có chỉ định can thiệp mạch vành qua da sớm hoặc trì hoãn (PCI).
6. **Cách dùng, liều dùng**
Cách dùng
 - **Prasugrel STELLA 10 mg** được dùng bằng đường uống.
 - **Prasugrel STELLA 10 mg** có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn. Uống liều tấn công 60 mg prasugrel lúc đói có thể tạo tác dụng khởi phát nhanh nhất.
 - Không cắn hoặc bẻ vỡ viên thuốc.**Liều dùng**
Người lớn
 - Nên bắt đầu dùng prasugrel với liều đơn 60 mg, sau đó tiếp tục dùng liều 10 mg x 1 lần/ngày. Ở những bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim không có đoạn chênh ST (UA/NSTEMI) được chụp động mạch vành trong vòng 48 giờ sau khi nhập viện, chỉ nên dùng liều pháp tấn công vào thời điểm can thiệp mạch vành qua da (PCI). Bệnh nhân dùng prasugrel cũng nên dùng ASA hàng ngày (75 mg đến 325 mg).
 - Ở những bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp (ACS) được xử lý can thiệp mạch vành qua da, việc dùng sớm bất cứ thuốc chống kết tập tiểu cầu nào, bao gồm cả prasugrel, có thể làm tăng nguy cơ huyết khối, nhồi máu cơ tim hoặc tử vong do bệnh lý của bệnh nhân. Khuyến cáo điều trị kéo dài đến 12 tháng trừ khi có chỉ định lâm sàng ngừng dùng prasugrel.Bệnh nhân ≥ 75 tuổi
Nhìn chung không khuyến cáo sử dụng prasugrel ở bệnh nhân ≥ 75 tuổi. Sau khi đã cân nhắc cẩn thận lợi ích/nguy cơ trên từng bệnh nhân, nếu cần thiết phải điều trị cho nhóm bệnh nhân ≥ 75 tuổi, bác sĩ điều trị nên dùng liều pháp tấn công, liều 60 mg, sau đó dùng liều duy trì giảm còn 5 mg. Bệnh nhân ≥ 75 tuổi nhạy cảm hơn với tác dụng không mong muốn như xuất huyết và nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính của prasugrel trong tuần hoàn cao hơn ở những bệnh nhân này.
Bệnh nhân cân nặng < 60 kg
 - Prasugrel nên được dùng với liều pháp tấn công ban đầu, liều 60 mg và sau đó tiếp tục duy trì với liều 5 mg x 1 lần/ngày.
 - Khuyến cáo không dùng liều duy trì 10 mg x 1 lần/ngày. Do liều này làm tăng nồng độ các chất chuyển hóa có hoạt tính của prasugrel, và tăng nguy cơ xuất huyết trên bệnh nhân có cân nặng < 60 kg khi dùng liều 10 mg x 1 lần/ngày so với bệnh nhân ≥ 60 kg.Suy thận
Không cần chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận, kể cả bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối. Kinh nghiệm sử dụng thuốc cho bệnh nhân suy thận còn hạn chế.
Suy gan
Không cần chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình (phân loại Child Pugh A và B). Kinh nghiệm sử dụng thuốc cho bệnh nhân rối loạn chức năng gan nhẹ và trung bình còn hạn chế (xem mục Cảnh báo và thận trọng). Chống chỉ định prasugrel ở bệnh nhân suy gan nặng (Child Pugh C).
Trẻ em
Tính an toàn và hiệu quả của prasugrel ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được xác định. Dữ liệu nghiên cứu trên trẻ em bị thiếu máu hồng cầu lưới liềm còn rất hạn chế.
7. **Chống chỉ định**
 - Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.
 - Đang có bệnh lý xuất huyết.
 - Có tiền sử đột quỵ hoặc cơn thiếu máu não thoáng qua (TIA).
 - Suy gan nặng (Child Pugh C).
8. **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**
Nguy cơ xuất huyết
 - Trong nghiên cứu lâm sàng pha 3 (TRITON), tiêu chuẩn loại trừ chính bao gồm bệnh nhân có tăng nguy cơ xuất huyết; thiếu máu; giảm tiểu cầu; tiền sử bệnh lý nội sọ. Bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp đã can thiệp mạch vành qua da (PCI) được điều trị với prasugrel và ASA cho thấy tăng nguy cơ xuất huyết nghiêm trọng và nhẹ theo hệ thống phân loại tiêu sợi huyết trong nhồi máu cơ tim (TIMI). Do đó, chỉ nên xem xét sử dụng prasugrel trên bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết khi lợi ích dự phòng biến cố thiếu máu cục bộ vượt trội hơn nguy cơ xuất huyết nghiêm trọng. Cần đặc biệt chú ý trên các bệnh nhân:

- + ≥ 75 tuổi.
 - + Có khả năng xuất huyết (ví dụ mới bị chấn thương, vừa trải qua phẫu thuật, mới bị xuất huyết tiêu hóa hoặc xuất huyết tiêu hóa tái phát hoặc loét dạ dày tiến triển).
 - + Cân nặng < 60 kg. Trên những bệnh nhân này, không khuyến cáo dùng liều duy trì 10 mg. Nên sử dụng liều duy trì 5 mg.
 - + Sử dụng đồng thời với các thuốc làm tăng nguy cơ xuất huyết, bao gồm các thuốc chống đông đường uống, clopidogrel, thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) và thuốc tiêu sợi huyết.
- Trên bệnh nhân đang xuất huyết nếu cần đảo ngược tác dụng dược lý của prasugrel, có thể truyền tiểu cầu.
 - Việc sử dụng prasugrel ở bệnh nhân ≥ 75 tuổi thường không được khuyến cáo và chỉ nên thực hiện một cách thận trọng sau khi bác sĩ kê đơn đã đánh giá cẩn thận lợi ích/nguy cơ trên từng cá nhân cho thấy rằng lợi ích trong việc ngăn ngừa các biến cố thiếu máu cục bộ lớn hơn nguy cơ xảy ra các biến cố xuất huyết nghiêm trọng. Trong nghiên cứu lâm sàng pha 3 các bệnh nhân này có nguy cơ xuất huyết cao, bao gồm cả xuất huyết gây tử vong khi so sánh với bệnh nhân < 75 tuổi. Trong trường hợp kê đơn, nên dùng mức liều duy trì thấp 5 mg, không khuyến cáo sử dụng mức liều duy trì 10 mg.
 - Kinh nghiệm điều trị bằng prasugrel còn hạn chế ở bệnh nhân suy thận (bao gồm cả bệnh thận giai đoạn cuối) và ở bệnh nhân suy gan trung bình. Những bệnh nhân này có thể tăng nguy cơ xuất huyết. Do đó, nên thận trọng khi sử dụng prasugrel cho các bệnh nhân này.
 - Bệnh nhân cần được tư vấn rằng quá trình cầm máu có thể kéo dài hơn bình thường khi sử dụng prasugrel (kết hợp với ASA) và bệnh nhân nên thông báo với bác sĩ nếu có bất kỳ xuất huyết bất thường nào (vị trí hoặc thời gian) trong quá trình điều trị.
- Nguy cơ xuất huyết liên quan đến thời điểm dùng liều tấn công trong nhồi máu cơ tim không có đoạn ST chênh lên (NSTEMI)**
- Trong một nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân NSTEMI (nghiên cứu ACCOAST), bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để chụp động mạch vành trong vòng 2 - 48 giờ sau khi nhập viện, liều tấn công prasugrel được dùng trung bình 4 giờ trước khi chụp động mạch vành, làm tăng nguy cơ xuất huyết nặng và nhẹ trong khi thực hiện thủ thuật so với việc dùng liều tấn công prasugrel tại thời điểm can thiệp mạch vành qua da (PCI). Do đó, ở những bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim không có đoạn chênh ST (UA/NSTEMI) được chụp động mạch vành trong vòng 48 giờ sau khi nhập viện, nên dùng liều tấn công vào thời điểm thực hiện can thiệp mạch vành qua da.
- Phẫu thuật**
- Bệnh nhân cần được tư vấn để họ thông báo với bác sĩ và nha sĩ việc họ đang dùng prasugrel trước khi lên lịch phẫu thuật và trước khi sử dụng bất kỳ loại thuốc mới nào. Nếu bệnh nhân sắp thực hiện phẫu thuật phiên theo chương trình và không muốn có tác dụng kháng tiểu cầu, nên ngừng dùng prasugrel ít nhất 7 ngày trước khi phẫu thuật. Tần suất xuất huyết tăng (3 lần) và xuất huyết nghiêm trọng có thể xảy ra trên bệnh nhân có phẫu thuật bắc cầu mạch vành (CABG) trong vòng 7 ngày sau khi ngừng dùng prasugrel. Cần cân nhắc cẩn thận lợi ích và nguy cơ của prasugrel trên bệnh nhân chưa được phẫu thuật mạch vành và có thể thực hiện CABG khẩn cấp.
- Quá mẫn bao gồm phù mạch**
- Phản ứng quá mẫn bao gồm phù mạch đã được báo cáo trên bệnh nhân dùng prasugrel, kể cả bệnh nhân có tiền sử phản ứng quá mẫn với clopidogrel. Cần theo dõi các dấu hiệu quá mẫn trên những bệnh nhân có tiền sử dị ứng với thienopyridine.
- Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP)**
- TTP đã được báo cáo khi dùng prasugrel. Đây là một tình trạng nghiêm trọng và cần được can thiệp điều trị kịp thời.
- Morphine và các opioid khác**
- Bệnh nhân dùng đồng thời prasugrel và morphine làm giảm hiệu quả của prasugrel đã được ghi nhận.
- Tá dược**
- Prasugrel STELLA 10 mg có chứa dưới 1 mmol (23 mg) sodium trong mỗi viên, về cơ bản được xem như "không chứa sodium".
- Prasugrel STELLA 10 mg có chứa lactose. Không nên dùng thuốc này cho bệnh nhân có các vấn đề về di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt enzym lactase toàn phần hay kém hấp thu glucose-galactose.
- 9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú**
- Chưa có các nghiên cứu lâm sàng được thực hiện trên phụ nữ có thai và cho con bú.
- Phụ nữ có thai**
- Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác hại trực tiếp của thuốc đối với quá trình mang thai, sự phát triển của phôi thai/thai nhi, quá trình sinh sản hoặc sự phát triển sau sinh. Do các nghiên cứu về sinh sản trên động vật không phải luôn dự đoán đúng đáp ứng ở người, chỉ nên sử dụng prasugrel cho phụ nữ có thai khi lợi ích của thuốc đối với người mẹ cao hơn nguy cơ tiềm ẩn cho thai nhi.
- Phụ nữ cho con bú**
- Chưa biết rõ prasugrel có bài tiết qua sữa mẹ ở người hay không. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy prasugrel bài tiết qua sữa mẹ. Không khuyến cáo sử dụng prasugrel trong thời kỳ cho con bú.
- Khả năng sinh sản**
- Prasugrel không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của chuột cống đực và cái ở liều uống lên đến gấp 240 lần liều duy trì được khuyến cáo sử dụng trên người (tính theo mg/m^2 diện tích cơ thể).
- 10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc**
- Prasugrel được cho là không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.
- 11. Tương tác, tương kỵ của thuốc**
- Tương tác của thuốc**
- **Warfarin:** Việc sử dụng đồng thời prasugrel với các dẫn xuất coumarin khác ngoài warfarin chưa được nghiên cứu. Do làm tăng nguy cơ xuất huyết, nên thận trọng khi dùng đồng thời warfarin (hoặc các dẫn xuất coumarin khác) và prasugrel.
 - **Thuốc kháng viêm không steroid (NSAID):** Việc sử dụng đồng thời với các thuốc NSAID thời gian dài chưa được nghiên cứu. Do làm tăng nguy cơ xuất huyết, nên thận trọng khi dùng đồng thời các NSAID thời gian dài (bao gồm cả các thuốc ức chế COX-2) và prasugrel.

- Prasugrel có thể dùng đồng thời với các thuốc chuyển hóa bởi enzyme cytochrome P450 (bao gồm các statin), hoặc các thuốc gây cảm ứng hoặc ức chế enzyme cytochrome P450. Prasugrel cũng có thể dùng đồng thời với acid acetylsalicylic (ASA), heparin, digoxin và các thuốc làm tăng pH dạ dày, bao gồm thuốc ức chế bơm proton và thuốc chẹn thụ thể H_2 . Mặc dù chưa có nghiên cứu về các tương tác chuyên biệt này, trong nghiên cứu lâm sàng pha 3, prasugrel đã được dùng đồng thời với heparin trong lượng phân tử thấp, bivalirudin và các thuốc ức chế GP IIb/IIIa (chưa có thông tin về loại thuốc ức chế GP IIb/IIIa được sử dụng) mà chưa có ghi nhận về các tương tác bất lợi có ý nghĩa lâm sàng.

Ảnh hưởng của các thuốc khác trên prasugrel

- **Acid acetylsalicylic (ASA):** Prasugrel được dùng đồng thời với ASA. Mặc dù có thể xảy ra tương tác dược lực học với ASA dẫn đến tăng nguy cơ xuất huyết, nhưng các bằng chứng cho thấy hiệu quả và độ an toàn của prasugrel trên bệnh nhân điều trị đồng thời với ASA.
- **Heparin:** Truyền tĩnh mạch nhanh liều đơn heparin không phân đoạn (liều 100 U/kg) không làm thay đổi đáng kể tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu qua trung gian của prasugrel. Tương tự, prasugrel không làm thay đổi đáng kể tác dụng chống đông của heparin. Do đó, hai thuốc này có thể sử dụng đồng thời. Nguy cơ xuất huyết có thể tăng khi dùng đồng thời prasugrel với heparin.
- **Statin:** Atorvastatin (liều 80 mg/ngày) không làm thay đổi dược động học của prasugrel và tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu của thuốc. Do đó, các statin - cơ chất của CYP3A, không ảnh hưởng đến dược động học hoặc tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu của prasugrel.
- **Các thuốc làm tăng pH dạ dày:** Dùng đồng thời ranitidine (thuốc chẹn thụ thể H_2) hoặc lansoprazole (thuốc ức chế bơm proton) hàng ngày không làm thay đổi AUC và T_{max} của chất chuyển hóa có hoạt tính prasugrel, nhưng làm giảm C_{max} lần lượt là 14% và 29%. Trong nghiên cứu lâm sàng pha 3, prasugrel được sử dụng mà không cần quan tâm đến việc dùng đồng thời với các thuốc ức chế bơm proton hoặc thuốc chẹn thụ thể H_2 . Dùng liều tấn công 60 mg prasugrel mà không dùng đồng thời với các thuốc ức chế bơm proton có thể mang lại tác dụng khởi phát nhanh nhất.
- **Thuốc ức chế CYP3A:** Ketoconazole (liều 400 mg/ngày), thuốc ức chế mạnh và chọn lọc CYP3A4 và CYP3A5, không ảnh hưởng đến tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu qua trung gian của prasugrel hoặc AUC và T_{max} của chất chuyển hóa có hoạt tính prasugrel, nhưng làm giảm C_{max} từ 34% đến 46%. Do đó, các thuốc ức chế CYP3A như thuốc kháng nấm azol, thuốc ức chế protease HIV, clarithromycin, telithromycin, verapamil, diltiazem, indinavir, ciprofloxacin và nước bưởi chùm được dự đoán là có tác dụng không đáng kể đến dược động học của chất chuyển hóa có hoạt tính.
- **Thuốc cảm ứng cytochrome P450:** Rifampicin (600 mg/ngày), thuốc cảm ứng mạnh CYP3A và CYP2B6, và thuốc cảm ứng CYP2C9, CYP2C19 và CYP2C8 không làm thay đổi đáng kể dược động học của prasugrel. Do đó, các thuốc cảm ứng CYP3A đã biết như rifampicin, carbamazepine và các thuốc cảm ứng cytochrome P450 khác được dự đoán là có tác dụng không đáng kể đến dược động học của chất chuyển hóa có hoạt tính.
- **Morphine và các opioid khác:** Đã quan sát thấy sự phơi nhiễm chậm và giảm với thuốc ức chế P2Y₁₂ đường uống, bao gồm prasugrel và chất chuyển hóa có hoạt tính, ở những bệnh nhân mắc hội chứng mạch vành cấp được điều trị bằng morphine. Tương tác này có thể liên quan đến việc giảm nhu động dạ dày ruột và áp dụng cho cả những opioid khác. Sự liên quan về mặt lâm sàng chưa rõ, nhưng dữ liệu cho thấy khả năng làm giảm hiệu quả của prasugrel ở bệnh nhân dùng đồng thời prasugrel và morphine. Ở những bệnh nhân mắc hội chứng mạch vành cấp tính, không thể ngừng sử dụng morphine và việc ức chế P2Y₁₂ nhanh được coi là rất quan trọng, có thể cân nhắc sử dụng thuốc ức chế P2Y₁₂ qua đường tiêm.

Ảnh hưởng của prasugrel trên các thuốc khác

- **Digoxin:** Prasugrel không có tác dụng đáng kể về mặt lâm sàng đối với dược động học của digoxin.
- **Các thuốc chuyển hóa bởi CYP2C9:** Prasugrel không ức chế CYP2C9, do đó không ảnh hưởng đến dược động học của S-warfarin. Do khả năng làm tăng nguy cơ xuất huyết, nên thận trọng khi sử dụng đồng thời warfarin và prasugrel.
- **Các thuốc chuyển hóa bởi CYP2B6:** Prasugrel là chất ức chế yếu CYP2B6. Trên người khỏe mạnh, prasugrel làm giảm nồng độ hydroxybupropion 23%, một chất chuyển hóa của bupropion qua trung gian CYP2B6. Tác dụng này có thể chỉ liên quan trên lâm sàng khi prasugrel dùng đồng thời với các thuốc chỉ chuyển hóa qua con đường CYP2B6 và có khoảng điều trị hẹp (ví dụ cyclophosphamide, 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.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Tóm tắt các dữ liệu về độ an toàn của thuốc

Độ an toàn của thuốc trên bệnh nhân mắc hội chứng mạch vành cấp có can thiệp mạch vành qua da (PCI) đã được đánh giá trên một nghiên cứu có đối chứng sử dụng clopidogrel (TRITON) trong đó 6741 bệnh nhân đã được điều trị bằng prasugrel (liều tấn công 60 mg và liều duy trì 10 mg x 1 lần/ngày) trong thời gian trung bình 14,5 tháng (5802 bệnh nhân được điều trị trên 6 tháng, 4136 bệnh nhân điều trị trên 1 năm). Tỷ lệ ngừng điều trị do các tác dụng không mong muốn của thuốc là 7,2% đối với prasugrel và 6,3% đối với clopidogrel. Trong đó, xuất huyết là tác dụng không mong muốn thường gặp nhất dẫn đến phải ngừng điều trị của cả hai thuốc (2,5% đối với prasugrel và 1,4% đối với clopidogrel).

Xuất huyết không liên quan đến phẫu thuật bắc cầu mạch vành (CABG)

Trong nghiên cứu TRITON, tần suất bệnh nhân gặp biến cố xuất huyết không liên quan đến phẫu thuật bắc cầu mạch vành (CABG) được trình bày trong Bảng 1. Tần suất xuất huyết nghiêm trọng theo liệu pháp tiêu sợi huyết trong nhồi máu cơ tim (TIMI) không liên quan đến CABG, bao gồm xuất huyết đe dọa tính mạng và tử vong, cũng như xuất huyết nhẹ do TIMI trên bệnh nhân điều trị bằng prasugrel cao hơn đáng kể về mặt thống kê so với nhóm bệnh nhân dùng clopidogrel trong nhóm bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim không có đoạn ST chênh lên (UA/NSTEMI) và tất cả nhóm bệnh nhân mắc hội chứng mạch vành cấp (ACS). Không có sự khác biệt đáng kể được ghi nhận trên nhóm bệnh nhân nhồi máu cơ tim không có đoạn ST chênh lên (STEMI). Các vị trí xuất huyết tự phát thường gặp là đường tiêu hóa (tỷ lệ 1,7% đối với prasugrel và 1,3% đối với clopidogrel); vị trí gây nên xuất huyết thường gặp nhất là thủng động mạch (tỷ lệ 1,3% đối với prasugrel và 1,2% đối với clopidogrel).

Bảng 1: Tỷ lệ xuất huyết không liên quan đến phẫu thuật bắc cầu mạch vành^a (% bệnh nhân)

Biến cố	Tất cả bệnh nhân ACS		UA/NSTEMI		STEMI	
	Prasugrel ^b + ASA (N = 6741)	Clopidogrel ^b + ASA (N = 6716)	Prasugrel ^b + ASA (N = 5001)	Clopidogrel ^b + ASA (N = 4980)	Prasugrel ^b + ASA (N = 1740)	Clopidogrel ^b + ASA (N = 1736)
Xuất huyết nghiêm trọng do TIMI ^c	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Đe dọa tính mạng ^d	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Tử vong	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Xuất huyết nội sọ có triệu chứng ^e	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Cần sử dụng thuốc vận mạch	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Cần can thiệp phẫu thuật	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Cần truyền máu (≥ 4 đơn vị)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
Xuất huyết nhẹ do TIMI ^f	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

^a Các biến cố chính được xác định theo tiêu chí của nhóm nghiên cứu tiêu sợi huyết trong nhồi máu cơ tim (TIMI)

^b Các điều trị tiêu chuẩn khác được sử dụng khi thích hợp.

^c Bất kỳ xuất huyết nội sọ hoặc bất kỳ xuất huyết nào biểu hiện trên lâm sàng liên quan đến giảm haemoglobin ≥ 5 g/dL.

^d Xuất huyết đe dọa tính mạng là một trường hợp của xuất huyết nghiêm trọng do TIMI và bao gồm các loại dưới đây. Bệnh nhân có thể được tính ở nhiều dòng.

^e ICH = xuất huyết nội sọ.

^f Xuất huyết biểu hiện trên lâm sàng liên quan đến giảm haemoglobin ≥ 3 g/dL nhưng < 5 g/dL.

- Bệnh nhân ≥ 75 tuổi

Tỷ lệ xuất huyết nghiêm trọng hay nhẹ do TIMI không liên quan đến phẫu thuật bắc cầu mạch vành:

Tuổi	Prasugrel 10 mg	Clopidogrel 75 mg
≥ 75 tuổi (N = 1785) [*]	9,0% (1,0% tử vong)	6,9% (0,1% tử vong)
< 75 tuổi (N = 11672) [*]	3,8% (0,2% tử vong)	2,9% (0,1% tử vong)
< 75 tuổi (N = 7180) ^{**}	2,0% (0,1% tử vong) ^a	1,3% (0,1% tử vong)
	Prasugrel 5 mg	Clopidogrel 75 mg
≥ 75 tuổi (N = 2060) ^{**}	2,6% (0,3% tử vong)	3,0% (0,5% tử vong)

^{*} Nghiên cứu TRITON ở bệnh nhân ACS có can thiệp PCI

^{**} Nghiên cứu TRILOGY-ACS ở bệnh nhân không can thiệp PCI:

^a 10 mg prasugrel; 5 mg prasugrel nếu < 60 kg

- Bệnh nhân < 60 kg

Tỷ lệ xuất huyết nghiêm trọng hay nhẹ do TIMI không liên quan đến phẫu thuật bắc cầu mạch vành:

Cân nặng	Prasugrel 10 mg	Clopidogrel 75 mg
< 60 kg (N = 664) [*]	10,1% (0% tử vong)	6,5% (0,3% tử vong)
≥ 60 kg (N = 12672) [*]	4,2% (0,3% tử vong)	3,3% (0,1% tử vong)
≥ 60 kg (N = 7845) ^{**}	2,2% (0,2% tử vong) ^a	1,6% (0,2% tử vong)
	Prasugrel 5 mg	Clopidogrel 75 mg
< 60 kg (N = 1391) ^{**}	1,4% (0,1% tử vong)	2,2% (0,3% tử vong)

^{*} Nghiên cứu TRITON ở bệnh nhân ACS có can thiệp PCI

^{**} Nghiên cứu TRILOGY-ACS ở bệnh nhân không can thiệp PCI

^a 10 mg prasugrel; 5 mg prasugrel nếu ≥ 75 tuổi

- Bệnh nhân ≥ 60 kg và < 75 tuổi

Ở bệnh nhân ≥ 60 kg và < 75 tuổi, tỷ lệ xuất huyết nghiêm trọng hoặc nhẹ do TIMI không liên quan đến phẫu thuật bắc cầu mạch vành là 3,6% đối với prasugrel và 2,8% đối với clopidogrel; tỷ lệ xuất huyết gây tử vong là 0,2% đối với prasugrel và 0,1% đối với clopidogrel.

Xuất huyết liên quan đến phẫu thuật bắc cầu mạch vành (CABG)

Trong nghiên cứu lâm sàng pha 3, 437 bệnh nhân đã trải qua CABG trong quá trình nghiên cứu. Trong số những bệnh nhân này, tỷ lệ xuất huyết nghiêm trọng hoặc nhẹ do TIMI liên quan đến CABG là 14,1% ở nhóm dùng prasugrel và 4,5% ở nhóm dùng clopidogrel. Nguy cơ xuất huyết cao hơn trên những bệnh nhân điều trị bằng prasugrel kéo dài đến 7 ngày kể từ liều gần đây nhất của thuốc nghiên cứu. Đối với bệnh nhân dùng thienopyridine trong vòng 3 ngày trước CABG, tỷ lệ xuất huyết nghiêm trọng và nhẹ do TIMI là 26,7% (12 trong số 45 bệnh nhân) ở nhóm dùng prasugrel, so với 5,0% (3 trong số 60 bệnh nhân) ở nhóm dùng clopidogrel. Đối với bệnh nhân dùng liều thienopyridine cuối cùng trong vòng 4 đến 7 ngày trước CABG, tỷ lệ giảm xuống 11,3% (9 trong số 80 bệnh nhân) ở nhóm dùng prasugrel và 3,4% (3 trong số 89 bệnh nhân) ở nhóm dùng clopidogrel. Trên 7 ngày sau khi ngừng thuốc, tỷ lệ xuất huyết liên quan đến CABG được ghi nhận là tương tự giữa các nhóm điều trị.

Nguy cơ xuất huyết liên quan đến thời điểm dùng liều tấn công trong nhồi máu cơ tim không có đoạn ST chênh lên (NSTEMI)

Trong một nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân NSTEMI (nghiên cứu ACCOAST), bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để chụp động mạch vành trong vòng 2 - 48 giờ sau khi nhập viện, bệnh nhân được dùng liều tấn công 30 mg trung bình 4 giờ trước khi chụp động mạch vành, sau đó dùng một liều tấn công 30 mg tại thời điểm can thiệp mạch vành qua da (PCI), điều này làm tăng nguy cơ xuất huyết trong khi thực hiện thủ thuật ở bệnh nhân không thực hiện CABG và không có lợi ích nào vượt trội so với bệnh nhân dùng liều tấn công 60 mg tại thời điểm làm PCI.

Tỷ lệ xuất huyết do TIMI ở bệnh nhân không thực hiện CABG trong 7 ngày như sau:

Tác dụng không mong muốn	Dùng prasugrel trước khi chụp động mạch vành ^a (N = 2037) %	Dùng prasugrel tại thời điểm làm PCI ^a (N = 1996) %
Xuất huyết nghiêm trọng do TIMI ^b	1,3	0,5
Đe dọa tính mạng ^c	0,8	0,2
Tử vong	0,1	0,0
Xuất huyết nội sọ có triệu chứng ^d	0,0	0,0
Cần sử dụng thuốc vận mạch	0,3	0,2
Cần can thiệp phẫu thuật	0,4	0,1
Cần truyền máu (≥ 4 đơn vị)	0,3	0,1
Xuất huyết nhẹ do TIMI ^e	1,7	0,6

- ^a Các điều trị tiêu chuẩn khác được sử dụng khi thích hợp. Quy trình nghiên cứu lâm sàng áp dụng cho tất cả bệnh nhân dùng aspirin và liều duy trì prasugrel hàng ngày.
- ^b Bất kỳ xuất huyết nội sọ hoặc bất kỳ xuất huyết nào biểu hiện trên lâm sàng liên quan đến giảm haemoglobin ≥ 5 g/dL.
- ^c Xuất huyết đe dọa tính mạng là một trường hợp của xuất huyết nghiêm trọng do TIMI và bao gồm các loại dưới đây. Bệnh nhân có thể được tính ở nhiều dòng.
- ^d ICH = xuất huyết nội sọ.
- ^e Xuất huyết biểu hiện trên lâm sàng liên quan đến giảm haemoglobin ≥ 3 g/dL nhưng < 5 g/dL.

Bảng tóm tắt các tác dụng không mong muốn

Bảng 2 tóm tắt các tác dụng không mong muốn xuất huyết và không xuất huyết trong thử nghiệm TRITON, hoặc các báo cáo tự phát, được phân loại theo tần suất và hệ cơ quan. Tần suất được xác định như sau: Rất thường gặp ($> 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$); chưa rõ tần suất (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Bảng 2: Các tác dụng không mong muốn xuất huyết và không xuất huyết

Hệ cơ quan	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Chưa rõ tần suất
Máu và hệ bạch huyết	Thiếu máu		Giảm tiểu cầu	Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP)
Hệ miễn dịch		Quá mẫn bao gồm phù mạch		
Mắt		Xuất huyết mắt		
Mạch máu	Tụ máu			
Hô hấp, ngực và trung thất	Chảy máu cam	Ho ra máu		
Tiêu hóa	Xuất huyết tiêu hóa	Xuất huyết sau phúc mạc Xuất huyết trực tràng Chảy máu nướu răng		
Da và mô dưới da	Phát ban Vết bầm máu			
Thận và tiết niệu	Tiểu ra máu			
Toàn thân và tại chỗ dùng thuốc	Tụ máu tại vết thương Xuất huyết tại vết thương			
Chân thương, ngộ độc và các biến chứng khác	Đụng giập	Xuất huyết sau phẫu thuật	Tụ máu dưới da	

Ở những bệnh nhân có hoặc không có tiền sử TIA hoặc đột quy, tỷ lệ đột quy trong thử nghiệm lâm sàng pha 3 như sau:

Tiền sử TIA hoặc đột quy	Prasugrel	Clopidogrel
Có (N = 518)	6,5% (2,3% ICH)	1,2% (0% ICH)
Không (N = 13090)	0,9% (0,2% ICH)	1,0% (0,3% ICH)

^{*} ICH = xuất huyết nội sọ.

Báo cáo các phản ứng có hại khi sử dụng thuốc:

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia. Địa chỉ: 13 - 15 Lê Thánh Tông - Hoàn Kiếm - Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: di.pvcenter@gmail.com.

13. Quá liều và cách xử trí

Triệu chứng

Quá liều prasugrel có thể dẫn đến kéo dài thời gian chảy máu và các biến chứng xuất huyết sau đó.

Xử trí

Hiện chưa có các dữ liệu về sự đảo ngược tác dụng dược lý của prasugrel; tuy nhiên, nếu cần nhanh chóng điều chỉnh thời gian chảy máu kéo dài, có thể xem xét truyền tiểu cầu và/hoặc các chế phẩm máu khác.

14. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế kết tập tiểu cầu, ngoại trừ heparin.

Mã ATC: B01AC22.

Cơ chế tác dụng/Dược lực học

- Prasugrel là thuốc ức chế hoạt hóa và kết tập tiểu cầu thông qua liên kết không hồi phục của chất chuyển hóa có hoạt tính của thuốc với nhóm P2Y₁₂ của thụ thể ADP trên tiểu cầu. Do tiểu cầu tham gia vào quá trình khởi phát và/hoặc tiến triển của các biến chứng huyết khối trong xơ vữa động mạch, việc ức chế chức năng của tiểu cầu có thể làm giảm tỷ lệ xảy ra các biến cố tim mạch như tử vong, nhồi máu cơ tim hoặc đột quy.
- Sau khi dùng liều tấn công prasugrel 60 mg, tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu thông qua cảm ứng ADP xảy ra sau 15 phút với 5 μ M ADP và 30 phút với 20 μ M ADP. Tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu tối đa thông qua cảm ứng ADP của prasugrel 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 ổn định đạt được tỷ lệ ức chế kết tập tiểu cầu ít nhất 50% trong 1 giờ. Tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu qua trung gian của prasugrel thể hiện sự thay đổi thấp giữa các đối tượng (9%) và trong từng đối tượng (12%) ở cả nồng độ 5 μ M và 20 μ M ADP. Tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu trung bình ở trạng thái ổn định tương ứng là 74% và 69% ở nồng độ 5 μ M và 20 μ M ADP, đạt được sau 3 đến 5 ngày dùng prasugrel liều duy trì 10 mg tiếp theo liều tấn công 60 mg. Hơn 98% đối tượng đạt được tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu $\geq 20\%$ trong thời gian dùng liều duy trì.
- Quá trình kết tập tiểu cầu dần trở về giá trị ban đầu trước điều trị sau 7 đến 9 ngày dùng prasugrel liều tấn công 60 mg và sau 5 ngày khi ngừng dùng liều duy trì ở trạng thái ổn định.

Dữ liệu chuyển đổi

Sau khi dùng clopidogrel 75 mg x 1 lần/ngày trong 10 ngày, 40 người khỏe mạnh được chuyển sang dùng prasugrel 10 mg x 1 lần/ngày có hoặc không dùng liều tấn công 60 mg. Tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu tương tự hoặc cao hơn đã được quan sát thấy ở prasugrel. Chuyển trực tiếp sang liều tấn công prasugrel 60 mg cho phép khởi phát nhanh nhất tác dụng ức chế tiểu cầu cao hơn. Sau khi dùng liều tấn công clopidogrel 900 mg (với ASA), 56 bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp (ACS) được điều trị trong 14 ngày với prasugrel 10 mg x 1 lần/ngày hoặc clopidogrel 150 mg x 1 lần/ngày, sau đó chuyển sang dùng clopidogrel 150 mg hoặc prasugrel 10 mg trong 14 ngày tiếp theo. Tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu cao hơn đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân chuyển sang dùng prasugrel 10 mg so với những người được điều trị bằng clopidogrel 150 mg. Trong một nghiên cứu thực hiện trên 276 bệnh nhân ACS được điều trị can thiệp mạch vành qua da, chuyển từ một liều tấn công ban đầu clopidogrel 600 mg hoặc giả dược dùng trước khi chụp động mạch vành sang một liều tấn công prasugrel 60 mg dùng tại thời điểm can thiệp mạch vành qua da, dẫn đến tăng sự ức chế kết tập tiểu cầu trong thời gian nghiên cứu 72 giờ.

Hiệu quả và độ an toàn trên lâm sàng

Hội chứng mạch vành cấp (ACS)

Nghiên cứu lâm sàng pha 3 TRITON đã so sánh prasugrel với clopidogrel, cả 2 thuốc đều dùng kết hợp với acid acetylsalicylic và liệu pháp điều trị chuẩn khác. Nghiên cứu TRITON là 1 nghiên cứu đa trung tâm quốc tế, ngẫu nhiên, mù đôi, có nhóm song song bao gồm 13608 bệnh nhân. Bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp với nguy cơ đau thắt ngực không ổn định (UA), nhồi máu cơ tim không có đoạn ST chênh lên (NSTEMI) hoặc nhồi máu cơ tim có đoạn ST chênh lên (STEMI) từ trung bình đến cao và đã được kiểm soát bằng can thiệp mạch vành qua da (PCI).

Bệnh nhân có UA/NSTEMI trong vòng 72 giờ có triệu chứng hoặc STEMI từ 12 giờ đến 14 ngày có triệu chứng được phân nhóm ngẫu nhiên sau khi có kết quả giải phẫu mạch vành. Bệnh nhân STEMI trong vòng 12 giờ có triệu chứng và đã được lên lịch can thiệp mạch vành qua da sớm có thể được phân nhóm ngẫu nhiên mà không cần kết quả giải phẫu mạch vành. Tất cả các bệnh nhân có thể dùng liều tấn công bất cứ lúc nào trong quá trình phân nhóm và 1 giờ sau khi bệnh nhân rời khỏi phòng can thiệp mạch.

Bệnh nhân được phân nhóm dùng prasugrel (liều tấn công 60 mg, tiếp theo dùng liều 10 mg x 1 lần/ngày) hoặc clopidogrel (liều tấn công 300 mg, tiếp theo dùng liều 75 mg x 1 lần/ngày) được điều trị trong thời gian trung bình 14,5 tháng (tối đa 15 tháng với ít nhất 6 tháng theo dõi sau đó). Bệnh nhân cũng được uống acid acetylsalicylic (75 mg đến 325 mg x 1 lần/ngày). Bệnh nhân có sử dụng bất cứ dẫn chất thienopyridine nào trong vòng 5 ngày trước khi tham gia đều bị loại khỏi nghiên cứu. Các thuốc điều trị khác, như heparin và các thuốc ức chế GPIIb/IIIa được dùng theo chỉ định của bác sĩ. Khoảng 40% bệnh nhân (trong mỗi nhóm điều trị) được dùng các thuốc ức chế GPIIb/IIIa để hỗ trợ cho phẫu thuật can thiệp mạch vành qua da (hiện chưa có thông tin về loại thuốc ức chế GPIIb/IIIa đã sử dụng). Khoảng 98% bệnh nhân (trong mỗi nhóm điều trị) dùng thuốc chống đông (heparin, heparin trọng lượng phân tử thấp, bivalirudin hoặc các thuốc khác) trực tiếp để hỗ trợ phẫu thuật can thiệp mạch vành dưới da.

Các tiêu chí đánh giá chính trong thử nghiệm lâm sàng là thời gian xuất hiện lần đầu một trong các biến cố sau: tử vong do các bệnh tim mạch (CV), nhồi máu cơ tim không gây tử vong (MI) hoặc đột quỵ không gây tử vong. Phân tích các chỉ tiêu then chốt trên tất cả các bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp (kết hợp cả nhóm UA/NSTEMI và STEMI) dựa trên các số liệu thống kê đã cho thấy hiệu quả vượt trội của prasugrel so với clopidogrel trên nhóm bệnh nhân UA/NSTEMI ($p < 0,05$).

Tất cả bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp

Prasugrel cho thấy có hiệu quả vượt trội hơn clopidogrel trong việc làm giảm các chỉ tiêu đánh giá biến cố chính cũng như các chỉ tiêu đánh giá biến cố phụ, bao gồm cả huyết khối trong stent (xem bảng 3). Hiệu quả của prasugrel thể hiện rõ trong 3 ngày đầu và được duy trì đến khi kết thúc nghiên cứu. Hiệu quả vượt trội hơn cả thuốc đi kèm với tăng nguy cơ xuất huyết nghiêm trọng (xem mục 8. *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và 12. *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Trong số bệnh nhân tham gia 92% là người da trắng, 26% là phụ nữ và 39% ≥ 65 tuổi.

Hiệu quả của prasugrel thể hiện độc lập với việc sử dụng các thuốc điều trị tim mạch cấp và lâu dài khác, bao gồm heparin/heparin trọng lượng phân tử thấp, bivalirudin, các thuốc ức chế GPIIb/IIIa đường tĩnh mạch, các thuốc hạ lipid máu, các thuốc chẹn beta, và các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin. Hiệu quả của prasugrel độc lập với liều acid acetylsalicylic sử dụng (75 mg đến 325 mg x 1 lần/ngày). Trong thử nghiệm TRITON, không được phép sử dụng các thuốc chống đông máu đường uống, các thuốc chống kết tập tiểu cầu chưa được nghiên cứu và các NSAID dùng dài ngày. Trên tất cả các bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp, prasugrel có tỷ lệ tử vong do các bệnh tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong hoặc đột quỵ không gây tử vong thấp hơn so với clopidogrel, không phụ thuộc vào tuổi, giới tính, cân nặng, vùng địa lý, sử dụng các thuốc ức chế GPIIb/IIIa và loại stent. Hiệu quả chính của thuốc chủ yếu do làm giảm có ý nghĩa tỷ lệ nhồi máu cơ tim không gây tử vong (xem bảng 3). Nhóm bệnh nhân đái tháo đường đã ghi nhận được giảm có ý nghĩa tất cả các chỉ tiêu đánh giá chính và phụ.

Hiệu quả của prasugrel trên bệnh nhân ≥ 75 tuổi đã được ghi nhận kém hơn trên bệnh nhân < 75 tuổi. Trên bệnh nhân ≥ 75 tuổi nguy cơ xuất huyết tăng, bao gồm cả tử vong (xem mục 6. *Cách dùng, liều dùng*; 8. *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và 12. *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Lợi ích của prasugrel trên bệnh nhân ≥ 75 tuổi rõ ràng hơn trên các bệnh nhân có mắc đái tháo đường, nhồi máu cơ tim có đoạn ST chênh lên (STEMI), nguy cơ huyết khối stent cao hoặc có dấu hiệu tái phát. Nhóm bệnh nhân có tiền sử cơn thiếu máu não thoáng qua hoặc có tiền sử đột quỵ thiếu máu cục bộ hơn 3 tháng trước khi dùng prasugrel không có sự giảm chỉ tiêu đánh giá chính gộp nói trên.

Bảng 3

Chỉ tiêu đánh giá	Prasugrel + ASA (N = 6813) %	Clopidogrel + ASA (N = 6795) %	Hazard Ratio (HR) (Khoảng tin cậy 95%)	Giá trị p
Tất cả bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp				
Tiêu chí gộp đánh giá chính			0,812 (0,732; 0,902)	< 0,001
Tử vong do các bệnh tim mạch (CV), nhồi máu cơ tim không gây tử vong hoặc đột quỵ không gây tử vong.	9,4	11,5		
Các biến cố chỉ tiêu đánh giá chính đơn lẻ				
Tử vong do các bệnh tim mạch	2,0	2,2	0,886 (0,701; 1,118)	0,307
Nhồi máu cơ tim không gây tử vong	7,0	9,1	0,757 (0,672; 0,853)	< 0,001
Đột quỵ không gây tử vong	0,9	0,9	1,016 (0,712; 1,451)	0,930
Tiêu chí gộp đánh giá chính ở nhóm bệnh nhân UA/NSTEMI	(N = 5044) %	(N = 5030) %		
Tử vong do các bệnh tim mạch (CV), nhồi máu cơ tim không gây tử vong hoặc đột quỵ không gây tử vong.	9,3	11,2	0,820 (0,726; 0,927)	0,002
Tử vong do các bệnh tim mạch	1,8	1,8	0,979 (0,732; 1,309)	0,885
Nhồi máu cơ tim không gây tử vong	7,1	9,2	0,761 (0,663; 0,873)	< 0,001
Đột quỵ không gây tử vong	0,8	0,8	0,979 (0,633; 1,513)	0,922

Chỉ tiêu đánh giá	Prasugrel + ASA (N = 1769) %	Clopidogrel + ASA (N = 1765) %	Hazard Ratio (HR) (Khoảng tin cậy 95%)	Giá trị p
Tiêu chí gộp đánh giá chính ở nhóm bệnh nhân STEMI				
Tử vong do các bệnh tim mạch (CV), nhồi máu cơ tim không gây tử vong hoặc đột quỵ không gây tử vong.	9,8	12,2	0,793 (0,649; 0,968)	0,019
Tử vong do các bệnh tim mạch	2,4	3,3	0,738 (0,497; 1,094)	0,129
Nhồi máu cơ tim không gây tử vong	6,7	8,8	0,746 (0,588; 0,948)	0,016
Đột quỵ không gây tử vong	1,2	1,1	1,097 (0,590; 2,040)	0,770

Trên tất cả các bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp, phân tích từng chỉ tiêu đánh giá phụ cho thấy hiệu quả vượt trội hơn của prasugrel so với clopidogrel ($p < 0,001\%$). Các chỉ tiêu này bao gồm huyết khối trong stent đã được xác định tại thời điểm kết thúc nghiên cứu (0,9% so với 1,8%; HR = 0,498; khoảng tin cậy 0,364; 0,6830); tử vong do các bệnh lý tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong hoặc tái tạo mạch cấp trong vòng 30 ngày (5,9% so với 7,4%; HR = 0,784; khoảng tin cậy 0,688; 0,894); tất cả các nguyên nhân gây tử vong, nhồi máu cơ tim không gây tử vong hoặc đột quỵ không gây tử vong đến khi kết thúc nghiên cứu (10,2% so với 12,1%; HR = 0,831; khoảng tin cậy 0,751; 0,919); tử vong do các bệnh lý tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, đột quỵ không gây tử vong hoặc tái nhập viện do biến cố thiếu máu cơ tim cục bộ cho đến khi kết thúc nghiên cứu (11,7% so với 13,8%; HR = 0,838; khoảng tin cậy 0,762, 0,921). Phân tích tất cả các nguyên nhân tử vong không cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa giữa prasugrel và clopidogrel trên tất cả bệnh nhân có hội chứng nhồi máu cơ tim cấp (2,76% so với 2,9%), trong nhóm bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định/nhồi máu cơ tim không có đoạn ST chênh lên (UA/NSTEMI) (2,58% so với 2,41%) và trong nhóm bệnh nhân nhồi máu cơ tim có đoạn ST chênh lên (STEMI) (3,28% so với 4,31%).

Prasugrel làm giảm 50% huyết khối trong stent trong giai đoạn 15 tháng sau điều trị. Tác dụng giảm huyết khối trong stent của prasugrel được ghi nhận cả ở giai đoạn sớm và ngoài 30 ngày đối với cả stent kim loại và stent giải phóng thuốc.

Trong một phân tích các bệnh nhân vẫn còn sống sau một biến cố thiếu máu cục bộ, prasugrel làm giảm tần suất xuất hiện các biến cố đánh giá chính (7,8% đối với prasugrel so với 11,9% đối với clopidogrel).

Mặc dù tỷ lệ xuất huyết tăng lên đối với prasugrel, phân tích tiêu chí đánh giá gộp bao gồm tỷ lệ tử vong do bất cứ nguyên nhân nào, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, đột quỵ không gây tử vong và xuất huyết nghiêm trọng do huyết khối trong nhồi máu cơ tim không liên quan điều trị tiêu sợi huyết trong phẫu thuật bắc cầu mạch vành cho thấy lợi thế nghiêng về prasugrel khi so sánh với clopidogrel (HR = 0,87; khoảng tin cậy 95%, 0,79 - 0,95; $p = 0,004$). Trong nghiên cứu TRITON, cứ 1000 bệnh nhân được điều trị bằng prasugrel, sẽ giảm được nhồi máu cơ tim 22 bệnh nhân, và thêm 5 bệnh nhân có xuất huyết nghiêm trọng không liên quan đến điều trị tiêu sợi huyết trong phẫu thuật bắc cầu mạch vành so với nhóm bệnh nhân được điều trị bằng clopidogrel.

Kết quả của một nghiên cứu được lực học và được lý di truyền trên 720 bệnh nhân châu Á có hội chứng mạch vành cấp được thực hiện can thiệp mạch vành qua da chứng minh rằng sự ức chế tiểu cầu đạt được với prasugrel cao hơn so với clopidogrel, và liệu trình sử dụng liều tấn công prasugrel 60 mg sau đó dùng liều duy trì 10 mg là một chế độ liều thích hợp đối với những bệnh nhân Châu Á có cân nặng tối thiểu 60 kg và ít hơn 75 tuổi.

Trong một nghiên cứu 30 tháng (TRILOGY-ACS) đối với 9326 bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp bị đau thắt ngực không ổn định hoặc nhồi máu cơ tim không có đoạn ST chênh lên (UA/NSTEMI) được xử lý nội khoa đơn thuần (không có tái tưới máu mạch vành), prasugrel không làm giảm đáng kể tần suất các biến cố thuộc tiêu chí đánh giá chính bao gồm tử vong do nguyên nhân tim mạch, nhồi máu cơ tim (MI) hoặc đột quỵ so với việc dùng clopidogrel. Tỷ lệ xuất huyết nghiêm trọng theo liệu pháp tiêu sợi huyết trong nhồi máu cơ tim (kể cả đe dọa tính mạng, gây tử vong và xuất huyết nội sọ) khi dùng prasugrel cũng tương tự như khi dùng clopidogrel. Bệnh nhân ≥ 75 tuổi hoặc những người dưới 60 kg ($n = 3022$) được chọn ngẫu nhiên để dùng liều 5 mg prasugrel. Đối với bệnh nhân < 75 tuổi và bệnh nhân ≥ 60 kg được sử dụng liều 10 mg prasugrel, không có sự khác biệt giữa 5 mg prasugrel và 75 mg clopidogrel đối với tiêu chí tim mạch. Tỷ lệ xuất huyết nghiêm trọng ở những bệnh nhân dùng 5 mg prasugrel cũng tương tự như ở những bệnh nhân dùng 75 mg clopidogrel. Prasugrel 5 mg đem lại hiệu quả điều trị kháng tiểu cầu lớn hơn so với clopidogrel 75 mg. Prasugrel nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân ≥ 75 tuổi và ở bệnh nhân có cân nặng < 60 kg.

Một nghiên cứu trong vòng 30 ngày (ACCOAST), 4033 bệnh nhân nhồi máu cơ tim không có đoạn ST chênh lên với troponin cao đã được chọn ngẫu nhiên để chụp mạch vành sau can thiệp mạch vành qua da trong vòng 2 - 48 giờ, bệnh nhân được dùng prasugrel liều 30 mg trung bình 4 giờ trước khi chụp động mạch vành, sau đó dùng một liều 30 mg tại thời điểm can thiệp mạch vành qua da ($n = 2037$) đã làm tăng nguy cơ xuất huyết chu phẫu ở bệnh nhân không phẫu thuật bắc cầu mạch vành và không có lợi ích nào vượt trội so với những bệnh nhân dùng một liều 60 mg tại thời điểm can thiệp mạch vành qua da ($n = 1996$). Cụ thể, prasugrel không làm giảm đáng kể tần suất các biến cố thuộc tiêu chí đánh giá chính bao gồm tử vong do nguyên nhân tim mạch (CV), nhồi máu cơ tim (MI), đột quỵ, tái tưới máu khẩn cấp (UR), hoặc ức chế glycoprotein (GP) IIb/IIIa trong vòng 7 ngày kể từ khi chọn ngẫu nhiên các bệnh nhân dùng prasugrel trước khi chụp động mạch vành so với các bệnh nhân dùng liều tấn công prasugrel tại thời điểm can thiệp mạch vành qua da, và tỷ lệ các tiêu chí an toàn chính trong xuất huyết nghiêm trọng theo liệu pháp tiêu sợi huyết trong nhồi máu cơ tim (có phẫu thuật bắc cầu mạch vành hoặc không phẫu thuật bắc cầu mạch vành) trong vòng 7 ngày khi phân nhóm ngẫu nhiên những bệnh nhân dùng prasugrel trước khi chụp động mạch vành cao hơn đáng kể ở so với bệnh nhân dùng liều tấn công prasugrel tại thời điểm can thiệp mạch vành qua da. Do đó, ở những bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định/ nhồi máu cơ tim không có đoạn ST chênh lên, việc chụp động mạch vành được thực hiện trong vòng 48 giờ sau khi nhập viện, khuyến cáo dùng liều tấn công tại thời điểm can thiệp mạch vành qua da.

Nhóm bệnh nhân nhi

Nghiên cứu TADO đã kiểm tra việc dùng prasugrel ($n = 171$) và giả dược ($n = 170$) ở bệnh nhân từ 2 đến 18 tuổi bị thiếu máu hồng cầu hình liềm để làm giảm cơn tắc mạch trong nghiên cứu pha III. Nghiên cứu không đáp ứng được bất kỳ tiêu chí chính hoặc phụ nào. Nhìn chung, không có kết quả mới nào về an toàn được xác lập cho việc đơn trị liệu với prasugrel trong nhóm bệnh nhân nhi.

15. Đặc tính dược động học

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

Hấp thu

Prasugrel được hấp thu và chuyển hóa nhanh, với nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) của chất chuyển hóa có hoạt tính đạt được trong khoảng 30 phút. Nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính (AUC) tăng tỷ lệ trong khoảng liều điều trị. Trong một nghiên cứu trên người khỏe mạnh, AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính không bị ảnh hưởng bởi thức ăn nhiều chất béo, năng lượng cao, nhưng C_{max} giảm 49% và thời gian để đạt được C_{max} (T_{max}) tăng từ 0,5 đến 1,5 giờ. Prasugrel được dùng cùng hoặc không cùng thức ăn trong nghiên cứu TRITON. Do đó, prasugrel có thể dùng cùng hoặc không cùng thức ăn; tuy nhiên, dùng liều tấn công prasugrel lúc đói sẽ có khởi phát tác dụng nhanh nhất.

Phân bố

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

Sinh chuyển hóa

- Không phát hiện được prasugrel trong huyết tương sau khi uống. Thuốc bị thủy phân nhanh chóng tại ruột thành thiolactone, sau đó được chuyển hóa thành chất có hoạt tính bằng một bước chuyển hóa qua cytochrome P450, chủ yếu bởi CYP3A4 và CYP2B6 và một phần nhỏ hơn được chuyển hóa bởi CYP2C9 và CYP2C19. Chất chuyển hóa có hoạt tính được chuyển hóa tiếp thành hai chất không có hoạt tính bằng cách S-methyl hóa hoặc liên hợp với cysteine.
- Trên người khỏe mạnh, bệnh nhân xơ vữa động mạch ổn định và bệnh nhân mắc hội chứng mạch vành cấp dùng prasugrel, không có tác dụng liên quan đến biến đổi di truyền của CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 hoặc CYP2C19 đối với dược động học hay tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu của prasugrel.

Thải trừ

Khoảng 68% liều prasugrel được bài tiết qua nước tiểu và 27% qua phân, dưới dạng chất chuyển hóa không có hoạt tính. Thời gian bán thải của chất chuyển hóa có hoạt tính khoảng 7,4 giờ (khoảng 2 đến 15 giờ).

Dược động học ở đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Trong một nghiên cứu trên người khỏe mạnh trong độ tuổi từ 20 đến 80, tuổi tác không có ảnh hưởng đáng kể đối với dược động học của prasugrel hoặc sự ức chế kết tập tiểu cầu. Trong nghiên cứu lâm sàng pha 3 quy mô lớn, nồng độ trung bình của chất chuyển hóa có hoạt tính được ước tính cao hơn 19% trên bệnh nhân cao tuổi (≥ 75 tuổi) so với các bệnh nhân < 75 tuổi. Nên thận trọng khi sử dụng prasugrel cho bệnh nhân ≥ 75 tuổi do nguy cơ xuất huyết cao trên nhóm bệnh nhân này. Trong một nghiên cứu ở những người bị xơ vữa động mạch ổn định, AUC trung bình của các chất chuyển hóa có hoạt tính ở bệnh nhân ≥ 75 tuổi dùng prasugrel 5 mg bằng khoảng một nửa so với những bệnh nhân < 65 tuổi dùng prasugrel 10 mg, và tác dụng kháng tiểu cầu khi dùng liều 5 mg bị giảm nhưng không kém hơn so với liều 10 mg.

Suy gan

Không cần chỉnh liều trên bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình (phân loại Child Pugh A và B). Dược động học của prasugrel và tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu của thuốc là tương đương trên người suy gan nhẹ đến trung bình so với người khỏe mạnh. Dược động học và dược lực học của prasugrel trên bệnh nhân suy gan nặng chưa được nghiên cứu. Không dùng prasugrel trên bệnh nhân suy gan nặng.

Suy thận

Không cần chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận, kể cả bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD). Dược động học của prasugrel và tác dụng ức chế tiểu cầu của thuốc tương đương trên bệnh nhân suy thận trung bình (GFR 30 – < 50 mL/phút/1,73 m²) và người khỏe mạnh. Tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu qua trung gian của prasugrel tương tự trên bệnh nhân ESRD cần chạy thận nhân tạo so với người khỏe mạnh, mặc dù C_{max} và AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính giảm tương ứng 51% và 42% trên bệnh nhân ESRD.

Cân nặng

Nồng độ trung bình (AUC) của chất chuyển hóa có hoạt tính của prasugrel cao hơn khoảng 30% đến 40% trên người khỏe mạnh và bệnh nhân cân nặng < 60 kg so với bệnh nhân cân nặng ≥ 60 kg. Nên thận trọng khi sử dụng prasugrel cho bệnh nhân có cân nặng < 60 kg do tăng nguy cơ xuất huyết trên nhóm bệnh nhân này. Trong một nghiên cứu trên bệnh nhân mắc xơ vữa động mạch ổn định, AUC trung bình của các chất chuyển hóa có hoạt tính ở bệnh nhân < 60 kg dùng prasugrel 5 mg thấp hơn 38% so với ở những bệnh nhân ≥ 60 kg dùng prasugrel 10 mg, và tác dụng chống tiểu cầu khi dùng liều 5 mg cũng tương tự như liều 10 mg.

Chủng tộc

Trong các nghiên cứu dược lý học lâm sàng, sau khi đã hiệu chỉnh theo cân nặng, AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính trên bệnh nhân Trung Quốc, Nhật Bản và Hàn Quốc cao hơn khoảng 19% so với bệnh nhân da trắng, chủ yếu liên quan đến nồng độ AUC cao hơn trên bệnh nhân châu Á < 60 kg. Không có sự khác biệt về nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính giữa các bệnh nhân Trung Quốc, Nhật Bản và Hàn Quốc. Nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính trên các bệnh nhân châu Phi và gốc Tây Ban Nha tương đương với người da trắng. Không nên điều chỉnh liều chỉ dựa trên chủng tộc.

Giới tính

Ở người khỏe mạnh và bệnh nhân, dược động học của prasugrel ở nam và nữ là tương tự nhau.

Trẻ em

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

- 16. Quy cách đóng gói**
Hộp 2 vỉ x 14 viên.
Hộp 4 vỉ x 14 viên.
Hộp 1 chai x 90 viên.
Hộp 1 chai x 210 viên.
- 17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc**
- 17.1. Điều kiện bảo quản**
Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô. Nhiệt độ không quá 30°C.
- 17.2. Hạn dùng**
24 tháng kể từ ngày sản xuất.
- 17.3. Tiêu chuẩn chất lượng**
TCCS.
- 18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc**

PI300625



Công ty TNHH LD Stellapharm - Chi nhánh 1
Số 40 đại lộ Tự Do, KCN Việt Nam - Singapore,
P. An Phú, Tp. Thuận An, T. Bình Dương, Việt Nam
ĐT: (+84 274) 3767 470 Fax: (+84 274) 3767 469

KT. TỔNG GIÁM ĐỐC

P. TỔNG GIÁM ĐỐC



Nguyễn Ngọc Liễu