

ĐỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 04/07/2018

21862 21562

BS3 4M/100

22/5/18





Blister label : Jasugrel 5mg

Rx-Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

1. Tên thuốc

Jasugrel

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc của bác sĩ.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ

Để xa tầm tay trẻ em

3. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Jasugrel 5 mg

Mỗi viên nén chứa 5 mg prasugrel (dạng Prasugrel hydrochlorid 5,49 mg).

Jasugrel 10 mg

Mỗi viên nén chứa 10 mg prasugrel (dạng Prasugrel hydrochlorid 10,98 mg).

Danh sách đầy đủ các tá dược:

Jasugrel 5 mg

Phần lõi viên:

Cellulose vi tinh thể

Mannitol (E421)

Natri croscarmellose

Hypromellose (E464)

Magnesium stearate

Phần màng bao:

Hỗn dịch bao màu vàng gồm có: Lactose monohydrat, Hypromellose (E464), Titanium dioxide (E171),

Triacetin (E1518), Sắt oxit màu vàng(E172)

Talc

Jasugrel 10 mg

Phần lõi viên:

Cellulose vi tinh thể

Mannitol (E421)

Natri croscarmellose

Hypromellose (E464)

Magnesium stearat

Phần màng bao:

Hỗn dịch bao màu be gồm có: Lactose monohydrat, Hypromellose (E464), Titanium dioxide (E171),

Triacetin (E1518), Sắt oxyd đỏ (E172), Sắt oxyd vàng (E172)

Talc

3. DẠNG BẢO CHẾ



Jasugrel 5 mg

Viên nén bao phim.

Viên nén màu vàng, hình mũi tên kép, dập chìm "5 MG" ở một mặt và "4760" ở mặt còn lại.

Jasugrel 10 mg

Viên nén bao phim.

Viên nén màu be, hình mũi tên kép, dập chìm "10 MG" ở một mặt và "4759" ở mặt còn lại.

5. CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

Jasugrel, sử dụng phối hợp với acid acetylsalicylic (ASA), được chỉ định trong dự phòng biến cố huyết khối trên bệnh nhân là người trưởng thành bị hội chứng mạch vành cấp (ví dụ đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim không có đoạn ST chênh [UA/NSTEMI] hoặc nhồi máu cơ tim có đoạn ST chênh [STEMI]) có chỉ định can thiệp mạch vành qua da sớm hoặc trị hoãn (PCI).

Để biết thêm thông tin, xin tham khảo mục 14.1.

6. LIỀU DÙNG VÀ ĐƯỜNG DÙNG

Liều dùng

Người lớn

Nên bắt đầu dùng Jasugrel với liều đơn 60 mg, sau đó tiếp tục dùng liều 10 mg một lần trong 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, khuyến cáo dùng liều tấn công vào thời điểm can thiệp mạch vành qua da (xem mục 8, 12 và 14.1). Bệnh nhân dùng Jasugrel cũng nên dùng ASA hàng ngày (75 mg đến 325 mg).

Ở bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp (ACS) được xử lý can thiệp mạch vành qua da, việc dừng sớm bất cứ thuốc chống kết tập tiểu cầu nào, bao gồm cả Jasugrel, có thể làm tăng nguy cơ huyết khối, nhồi máu cơ tim hoặc tử vong do bệnh lý của bệnh nhân. Khuyến cáo sử dụng thuốc kéo dài đến 12 tháng trừ khi có chỉ định lâm sàng ngừng dùng Jasugrel (xem mục 8 và 14.1).

Bệnh nhân ≥ 75 tuổi

Do nguy cơ xuất huyết (kể cả xuất huyết gây tử vong) và hiệu quả của thuốc không rõ ràng trên các bệnh nhân ≥ 75 tuổi, không khuyến cáo sử dụng Jasugrel cho các bệnh nhân này, trừ trường hợp có nguy cơ cao (bệnh nhân đái tháo đường hoặc có tiền sử nhồi máu cơ tim) trong đó lợi ích của thuốc vượt trội hơn và thuốc có thể được xem xét sử dụng. Sau khi đã cân nhắc cẩn thận lợi ích/nguy cơ trên từng bệnh nhân, nếu cần thiết phải điều trị cho bệnh nhân ≥ 75 tuổi, bác sĩ điều trị nên kê đơn liều tấn công 60 mg, sau đó dùng liều duy trì giảm xuống còn 5 mg. Bệnh nhân ≥ 75 tuổi nhạy cảm hơn với tác dụng phụ xuất huyết và nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính của prasugrel trong tuần hoàn cao hơn ở những bệnh nhân này (xem mục 8, 12, 14.1 và 15).

Bệnh nhân cân nặng < 60 kg

Nên dùng Jasugrel với liều đơn tấn công ban đầu là 60 mg, sau đó tiếp tục duy trì liều 5 mg một lần trong ngày. Không khuyến cáo dùng liều duy trì 10 mg một lần trong ngày do liều này làm tăng nồng độ các chất chuyển hóa có hoạt tính của prasugrel, tăng nguy cơ xuất huyết trên bệnh nhân có cân nặng < 60 kg so với bệnh nhân cân nặng ≥ 60 kg. Hiệu quả và độ an toàn ở mức liều 5 mg chưa được đánh giá tiền cứu (xem mục 8, 12 và 15).



Suy thận

Không cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận, bao gồm cả bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối (xem mục 15). Kinh nghiệm sử dụng thuốc cho bệnh nhân suy thận còn hạn chế (xem mục 8).

Suy gan

Không cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình (phân loại ChildPugh A và B) (xem mục 15). Kinh nghiệm sử dụng thuốc cho bệnh nhân rối loạn chức năng gan nhẹ và trung bình còn hạn chế (xem mục 8). Chống chỉ định dùng Jasugrel ở bệnh nhân suy gan nặng (Child Pugh C).

Nhóm bệnh nhân nhi:

Sự an toàn và hiệu quả của Jasugrel ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được xác định. Dữ liệu nghiên cứu trên trẻ em bị thiếu máu hồng cầu lưỡi liềm rất hạn chế (xem mục 14.1).

Cách dùng

Chỉ dùng đường uống. Jasugrel 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 đầu nhanh nhất (xem mục 15). Không cần hoặc bỏ viên thuốc.

7. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với hoạt chất hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc được liệt kê trong mục 3.

Đang có bệnh lý xuất huyết.

Có tiền sử đột quỵ hoặc cơn thiếu máu não thoáng qua (transient ischaemic attack -TIA).

Suy gan nặng (phân loại Child Pugh C).

8. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Nguy cơ xuất huyết

Trong thử nghiệm 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 được điều trị với Jasugrel và acid acetylsalicylic có tăng nguy cơ xuất hiện nghiêm trọng và xuất huyết không nghiêm trọng theo hệ thống phân loại tiêu sợi huyết trong nhồi máu cơ tim (TIMI). Do đó, chỉ nên xem xét sử dụng Jasugrel trên bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết khi lợi ích dự phòng biến cố thiếu máu hoại tử vượt trội hơn nguy cơ xuất huyết nghiêm trọng. Cần đặc biệt chú ý trên các bệnh nhân:

- ≥ 75 tuổi (xem dưới đây).
- 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 (xem mục 6 và 12). Trên những bệnh nhân này, liều duy trì 10 mg không được khuyến cáo. 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 máu đường uống, clopidogrel, các thuốc kháng viêm phi steroid (NSAID) và các thuốc làm tiêu fibrin.

Trên bệnh nhân đang có xuất huyết nếu cần đảo ngược tác dụng được lý của Jasugrel, có thể truyền tiểu cầu.

Do nguy cơ gây xuất huyết (bao gồm cả xuất huyết gây tử vong) và hiệu quả không rõ ràng trên bệnh nhân ≥ 75 tuổi, nói chung không khuyến cáo sử dụng Jasugrel cho các bệnh nhân này, trừ trường hợp bệnh nhân có nguy cơ cao (bệnh nhân đái tháo đường hoặc có tiền sử nhồi máu cơ tim) khi hiệu quả dự phòng biến cố thiếu máu cục bộ của thuốc vượt trội hơn nguy cơ xuất huyết nghiêm trọng, việc dùng thuốc có thể được xem xét và phải sử dụng thận trọng sau khi bác sĩ điều trị đã đánh giá cân thận lợi ích/nguy cơ trên từng



bệnh nhân. 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 (xem mục 6 và 12.12).

Hiện tại ít có kinh nghiệm điều trị prasugrel trên bệnh nhân suy thận (bao gồm cả bệnh thận giai đoạn cuối) và trên bệnh nhân suy gan mức độ trung bình. Có thể có tăng nguy cơ xuất huyết trên các bệnh nhân này. Do đó, nên thận trọng khi sử dụng prasugrel cho các bệnh nhân này.

Thông tin từ y văn đối tượng bệnh nhân người Nhật và Trung Quốc có nguy cơ xuất huyết nội sọ cao hơn so với các quần thể bệnh nhân từ các nước phương tây. Prasugrel không làm tăng nguy cơ xuất huyết nội sọ trên toàn bộ quần thể bệnh nhân tham gia thử nghiệm lâm sàng (TRITON TIMI-38). Kinh nghiệm điều trị bằng prasugrel trên các bệnh nhân châu Á còn hạn chế. Do đó, nên thận trọng khi sử dụng prasugrel trên 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 acid acetylsalicylic) đồng thời bệnh nhân nên thông báo với bác sĩ nếu xuất hiện chảy máu bất thường (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 chênh ST (NSTEMI)

Trong một thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim không có đoạn chênh ST (nghiên cứu ACCOAST), bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để chụp động mạch vành trong vòng 2-48 giờ sau khi nhập viện, được dùng một liều tấn công Prasugrel trung bình 4 giờ trước khi chụp động mạch vành, điều này làm tăng nguy cơ xuất huyết chu phẫu nghiêm trọng và nhẹ so với việc dùng một 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 chênh ST được chụp động mạch vành trong vòng 48 giờ sau khi nhập viện, các khuyến cáo dùng liều tấn công vào thời điểm can thiệp mạch vành qua da. (Xem mục 6, 12.12 và 14.1).

Phẫu thuật

Bệnh nhân cần được tư vấn để họ thông báo với bác sĩ và nha sĩ việc họ đang sử dụng prasugrel trước bất cứ phẫu thuật nào và trước khi dùng bất cứ thuốc mới nào. Nếu bệnh nhân phải thực hiện các phẫu thuật mổ phàn theo chương trình trong đó coi tác dụng chống kết tập tiểu cầu là tác dụng không mong muốn, nên ngừng dùng prasugrel ít nhất 7 ngày trước khi phẫu thuật. Tấn xuất xuất huyết (lên 3 lần) và xuất huyết nặng hơn có thể xuất hiện trên bệnh nhân có phẫu thuật bắc cầu mạch vành trong vòng 7 ngày ngừng dùng prasugrel (xem mục 12). Nên cân nhắc thận trọng lợi ích và nguy cơ của prasugrel trên bệnh nhân chưa được chụp mạch vành và có thể cần phẫu thuật bắc cầu mạch vành cấp.

Quá mẫn bao gồm phù mạch

Phản ứng quá mẫn bao gồm phù mạch đã được ghi nhận trên bệnh nhân dùng prasugrel, bao gồm cả bệnh nhân có tiền sử phản ứng quá mẫn với clopidogrel. Cần theo dõi các dấu hiệu quá mẫn trên các bệnh nhân đã có tiền sử dị ứng với dẫn chất thienopyridin (xem mục 12).

Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura -TTP)

Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối đã được ghi nhận trên bệnh nhân dùng prasugrel. Đây là một tình trạng nghiêm trọng và cần được điều trị kịp thời.

Lactose

Bệnh nhân có các bệnh di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt men Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng prasugrel.



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 chỉ ra tác hại trực tiếp của thuốc trên phụ nữ có thai, trên sự phát triển của bào thai/ thai nhi, quá trình sinh sản hoặc phát triển sau khi sinh (xem mục 14.2). Do các nghiên cứu về khả năng sinh sản trên động vật không phải luôn phản ánh đúng đáp ứng trên người, chỉ nên sử dụng Jasugrel cho phụ nữ có thai khi lợi ích của thuốc với người mẹ vượt trội nguy cơ gây hại cho thai nhi.

Phụ nữ cho con bú:

Chưa biết rõ prasugrel có bài tiết qua sữa mẹ trên 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.

Sinh sản:

Prasugrel không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản trên cả 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/m² diện tích cơ thể).

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

Chưa có các nghiên cứu được thực hiện trên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Prasugrel được dự kiến là không có ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể trên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

11. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Tương tác với các thuốc khác và các dạng khác của tương tác

Warfarin: Sử dụng đồng thời Jasugrel với các dẫn chất coumarin khác ngoài warfarin chưa được nghiên cứu. Do làm tăng nguy cơ xuất huyết, nên thận trọng khi phối hợp warfarin (hoặc các dẫn chất coumarin khác) với prasugrel (xem mục 8).

Các thuốc chống viêm phi steroid (NSAID): sử dụng đồng thời prasugrel và các thuốc NSAID thời gian dài chưa được nghiên cứu. Do làm tăng nguy cơ xuất huyết, nên thận trọng khi phối hợp prasugrel với các thuốc NSAID thời gian dài (bao gồm cả các thuốc ức chế COX-2) (xem mục 8).

Jasugrel có thể sử dụng được đồng thời với các thuốc chuyển hóa qua enzym cytochrom P450 (bao gồm các statin), hoặc các thuốc gây cảm ứng hoặc ức chế enzym cytochrom P450. Jasugrel có thể được dùng cùng acid acetylsalicylic, heparin, digoxin và các thuốc làm tăng pH dịch vị, bao gồm cả các thuốc ức chế bơm proton và ức chế thụ thể H₂. Mặc dù chưa có nghiên cứu về các tương tác chuyên biệt này, trong nghiên cứu lâm sàng pha 3, Jasugrel đã được dùng cùng với heparin trọng lượng phân tử thấp, bivalirudin và các thuốc ức chế GP IIb/IIIa (chưa có các thông tin về loại thuốc ức chế GP IIb/IIIa được sử dụng) và chưa ghi nhận được các dấu hiệu về tương tác bất lợi có ý nghĩa lâm sàng.

Ảnh hưởng của các thuốc khác trên Jasugrel:



Acid acetylsalicylic: Jasugrel được dùng đồng thời với acid acetylsalicylic (ASA).

Mặc dù có thể có tương tác dược lực học với acid acetylsalicylic dẫn đến tăng nguy cơ xuất huyết, các bằng chứng cho thấy hiệu quả và độ an toàn của prasugrel trên bệnh nhân được điều trị đồng thời với ASA.

Heparin:

Truyền tĩnh mạch nhanh liều đơn heparin không phân đoạn (liều 100 U/kg) làm thay đổi không đáng kể tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu của prasugrel. Tương tự, prasugrel làm thay đổi không có ý nghĩa tác dụng chống đông của heparin. Do đó, có thể sử dụng đồng thời prasugrel và heparin. Nguy cơ xuất huyết có thể tăng khi dùng Jasugrel cùng với heparin.

Statins: Atorvastatin (liều 80 mg/ngày) không làm thay đổi dược động học của prasugrel và tác dụng ức chế chống kết tập tiểu cầu của thuốc. Do đó, các statin, cơ chất của CYP3A, không ảnh hưởng đến dược động học hoặc tác dụng chống kết tập tiểu cầu của prasugrel.

Các thuốc làm tăng pH dịch vị: dùng đồng thời ranitidin (thuốc ức chế thụ thể H_2) hoặc lansoprazol (thuốc ức chế bơm proton) hàng ngày không làm thay đổi diện tích dưới đường cong AUC chất chuyển hóa có hoạt tính của prasugrel và T_{max} nhưng làm giảm C_{max} tương ứng 14% và 29%. Trong nghiên cứu lâm sàng pha 3, Jasugrel được sử dụng mà không cần cân nhắc việc dùng cùng với các thuốc ức chế bơm proton hoặc ức chế thụ thể H_2 . Uống liều tấn công 60 mg prasugrel không cùng với các thuốc ức chế bơm proton có thể làm tác dụng khởi động của thuốc nhanh hơn.

Các thuốc ức chế CYP3A: Ketoconazol (liều 400 mg hàng ngày), thuốc ức chế mạnh và chọn lọc CYP3A4 và CYP3A5, không ảnh hưởng đến tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu của prasugrel hoặc diện tích dưới đường cong AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính của prasugrel và T_{max} nhưng làm giảm C_{max} từ 34% đến 46%. Do đó, các thuốc ức chế CYP3A như các thuốc kháng nấm azol, các thuốc ức chế HIV protease, clarithromycin, telithromycin, verapamil, diltiazem, indinavir, ciprofloxacin và nước ép bưởi đắng ảnh hưởng không có ý nghĩa đến dược động học của chất chuyển hóa có hoạt tính của prasugrel.

Các thuốc gây cảm ứng cytochrom P450: Rifampicin (600 mg/ngày), thuốc gây cảm ứng mạnh CYP3A và CYP2B6, và gây cảm ứng với CYP2C9, CYP2C19 và CYP2C8 không làm thay đổi có ý nghĩa dược động học của prasugrel. Do đó, các thuốc gây cảm ứng CYP3A đã được biết đến như rifampicin, carbamazepin và các thuốc cảm ứng cytochrom P450 khác được dự kiến không có ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của chất chuyển hóa có hoạt tính của prasugrel.

Ảnh hưởng của Jasugrel trên các thuốc khác:

Digoxin: Prasugrel không gây ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đến dược động học của digoxin.

Các thuốc chuyển hóa qua CYP2C9: Prasugrel không ức chế CYP2C9, do đó không ảnh hưởng đến dược động học của S-warfarin. Do làm tăng nguy cơ xuất huyết, nên thận trọng khi sử dụng đồng thời warfarin và Jasugrel (xem mục 8).

Các thuốc chuyển hóa qua CYP2B6: Prasugrel có tác dụng ức chế yếu CYP2B6. Trên người tình nguyện khỏe mạnh, prasugrel làm giảm 23% nồng độ hydroxybupropion sau chuyển hóa trong tuần hoàn, một chất chuyển hóa của bupropion qua trung gian CYP2B6. Tác dụng này có liên quan trên lâm sàng chỉ khi prasugrel dùng cùng các thuốc chỉ chuyển hóa qua con đường CYP2B6 và có khoảng điều trị hẹp (ví dụ cyclophosphamid, efavirenz).

Tương kỵ: Không áp dụng.



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 có hội chứng mạch vành cấp được can thiệp mạch vành qua da 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 hàng 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 biến cố bất lợi của thuốc là 7,2% đối với prasugrel và 6,3% đối với clopidogrel. Trong số đó, xuất huyết là phản ứng phụ thường gặp nhất phải dừng điều trị của cả hai thuốc (2,5% đối với prasugrel và 1,4% đối với clopidogrel).

Xuất huyết

Biến cố xuất huyết không liên quan đến phẫu thuật bắc cầu mạch vành

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

Bảng 1: Biến cố xuất huyết không liên quan đến phẫu thuật bắc cầu mạch vành, (% bệnh nhân)

Biến cố	Toàn bộ 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 tiêu sợi huyết trong nhồi máu cơ tim ^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 (ICH) ^e	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Cần phải sử dụng các 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 tiêu sợi huyết trong nhồi máu cơ tim ^f	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6
---	-----	-----	-----	-----	-----	-----

a Các biến cố chính xem xét được định nghĩa theo các tiêu chí của nhóm nghiên cứu tiêu sợi huyết trong nhồi máu cơ tim.

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

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

d Xuất huyết đe dọa tính mạng là một trường hợp của xuất huyết nghiêm trọng do tiêu sợi huyết trong nhồi máu cơ tim bao gồm các loại dưới đây. Mỗi bệnh nhân có thể được xuất hiện ở nhiều hàng khác nhau.

e ICH=xuất huyết nội sọ.

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

Bệnh nhân ≥ 75 tuổi

Tỷ lệ xuất huyết nghiêm trọng hoặc nhẹ do tiêu sợi huyết trong nhồi máu cơ tim không liên quan đến phẫu thuật bắc cầu mạch vành như sau:

Tuổi	Prasugrel 10mg	Clopidogrel 75mg
≥ 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 75mg
≥ 75 tuổi (N=2060)**	2,6% (0,3% tử vong)	3,0% (0,5% tử vong)

*Nghiên cứu TRITON trên bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp được can thiệp mạch vành qua da

**Nghiên cứu TRILOGY-ACS trên bệnh nhân không can thiệp mạch vành qua da (xem 14.1)

^a10mg prasugrel; 5mg prasugrel nếu cân nặng < 60 kg

Bệnh nhân < 60 kg

Tỷ lệ xuất huyết nghiêm trọng hoặc nhẹ do tiêu sợi huyết trong nhồi máu cơ tim không liên quan đến phẫu thuật bắc cầu mạch vành như sau:

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 trên bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp được can thiệp mạch vành qua da

**Nghiên cứu TRILOGY-ACS trên bệnh nhân không can thiệp mạch vành qua da (xem 14.1)

^a10mg prasugrel; 5mg prasugrel nếu > 75 tuổi

Bệnh nhân ≥ 60 kg và tuổi < 75

Trên bệnh nhân ≥ 60 kg và tuổi < 75 , tỷ lệ xuất huyết nghiêm trọng hoặc nhẹ do tiêu sợi huyết trong nhồi máu cơ tim 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% với prasugrel và 0,1% 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 phẫu thuật bắc cầu mạch vành trong quá trình nghiên cứu. Trong số các bệnh nhân này, tỷ lệ xuất huyết nghiêm trọng hoặc nhẹ do tiêu sợi huyết trong nhồi máu cơ tim liên quan đến CABG là 14,1% đối với nhóm dùng prasugrel và 4,5% đối với nhóm dùng clopidogrel. Biến cố xuất huyết có nguy cơ cao hơn trên các 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 dẫn chất thienopyridin trong vòng 3 ngày trước CABG, tỷ lệ xuất huyết nghiêm trọng và nhẹ do tiêu sợi huyết trong nhồi máu cơ tim là 26,7% (12 trong số 45 bệnh nhân) trong nhóm dùng prasugrel, so với 5,0% (3 trong số 60 bệnh nhân) trong nhóm dùng clopidogrel. Đối với bệnh nhân dùng liều cuối thienopyridin trong vòng 4 đến 7 ngày trước CABG, tỷ lệ giảm xuống 11,3% (9 trong số 80 bệnh nhân) trong nhóm dùng prasugrel và 3,4% (3 trong số 89 bệnh nhân) trong nhóm dùng clopidogrel. Trên 7 ngày sau khi ngừng dùng thuốc, tỷ lệ xuất huyết liên quan đến CABG được ghi nhận tương tự giữa các nhóm điều trị (xem mục 8).

Nguy cơ xuất huyết liên quan đến thời gian dùng liều tấn công trong NSTEMI

Trong một nghiên cứu lâm sàng thực hiện trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim không có đoạn chênh ST (nghiên cứu ACCOAST), bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để chụp động mạch vành trong vòng 2-48 giờ sau nhập viện, bệnh nhân được dùng một 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, điều này 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 bệnh nhân dùng một liều tấn công 60 mg tại thời điểm can thiệp mạch vành qua da (xem phần 6 và 8). Tỷ lệ xuất huyết tiêu sợi huyết trong nhồi máu cơ tim ở bệnh nhân không phẫu thuật bắc cầu mạch vành trong 7 ngày như sau:

Tác dụng không mong muốn	Tỷ lệ dùng Prasugrel trước khi chụp động mạch vành ^a (N=2037) %	Tỷ lệ dùng Prasugrel tại thời điểm PCI ^a (N=1996) %
Xuất huyết nghiêm trọng ^b do tiêu sợi huyết trong nhồi máu cơ tim (TIMI)	1,3	0,5
Đe dọa tính mạng ^c	0,8	0,2
Tử vong	0,1	0,0
Xuất huyết nội sọ ^d	0,0	0,0
Yêu cầu trợ tim	0,3	0,2
Yêu cầu phẫu thuật can thiệp,	0,4	0,1
Yêu cầu truyền máu (≥ 4 đơn vị)	0,3	0,1
Xuất huyết nhẹ ^e theo liệu pháp tiêu sợi huyết trong nhồi máu cơ tim (TIMI)	1,7	0,6

^aCác liệu pháp điều trị khác được sử dụng một cách thích hợp. Để cương nghiên cứu lâm sàng được cung cấp cho tất cả các bệnh nhân dùng aspirin và một liều prasugrel duy trì hàng ngày.



^bXuất huyết nội sọ hoặc bất cứ xuất huyết nào trên lâm sàng liên quan đến việc giảm hemoglobin ≥ 5 g/dL.
^cXuất huyết đe dọa tính mạng là một trường hợp của xuất huyết nghiêm trọng theo tiêu chuẩn sợi huyết trong nhồi máu cơ tim và bao gồm các tác dụng không mong muốn như bên dưới. Mỗi bệnh nhân có thể xuất hiện ở nhiều dạng khác nhau.
^dICH= xuất huyết nội sọ.
^eXuất huyết trên lâm sàng liên quan rõ ràng tới việc giảm hemoglobin ≥ 3 g/dL nhưng < 5 g/dL.

Bảng tổng hợp các phản ứng bất lợi của thuốc

Bảng 2 tóm tắt các phản ứng bất lợi liên quan đến xuất huyết và không xuất huyết trong thử nghiệm lâm sàng TRITON hoặc từ các báo cáo tự phát được phân loại theo tần suất và hệ cơ quan. Tần suất xuất hiện được định nghĩa như sau: phổ biến ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$); chưa biết (không thể ước tính được từ các dữ liệu hiện có).

Bảng 2: Các phản ứng bất lợi liên quan đến xuất huyết và không xuất huyết

Phân loại theo hệ cơ quan	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Chưa biết
Các rối loạn hệ máu và bạch huyết	Thiếu máu		Giảm tiểu cầu	Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP) – xem mục 8
Các rối loạn hệ miễn dịch		Quá mẫn bao gồm phù mạch		
Các rối loạn thị giác		Xuất huyết mắt		
Các rối loạn trên mạch	Tụ máu			
Các rối loạn trên hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất	Chảy máu cam	Ho ra máu		
Các rối loạn trên hệ tiêu hóa	Xuất huyết tiêu hóa	Xuất huyết sau phúc mạc, Xuất huyết trực tràng, Xuất hiện máu trong phân (Haematochezia) Chảy máu mũi		
Các rối loạn trên da và mô dưới da	Phát ban tụ máu			
Các rối loạn trên thần kinh và đường niệu	Tiểu ra máu			
Các rối loạn chung và tại vị trí đưa thuốc	Tụ máu tại vị trí vô mạch, Xuất huyết tại vị trí vô mạch			
Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng kèm theo	Đụng dập (Contusion)	Xuất huyết sau mổ	Tụ máu dưới da	

Trên bệnh nhân có hoặc không có tiền sử cơn thiếu máu não thoáng qua (TIA) hoặc đột quỵ, biến cố đột quỵ trong nghiên cứu lâm sàng pha 3 được trình bày dưới đây (xem mục 8):



Tiền sử TIA hoặc đột quỵ	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 phản ứng bất lợi:

Việc báo cáo phản ứng bất lợi sau khi sử dụng thuốc là rất quan trọng để tiếp tục theo dõi sự cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ của thuốc. Các cán bộ y tế cần báo cáo bất kỳ phản ứng có hại nào thông qua hệ thống báo cáo quốc gia.

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

13 QUẢ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quả liều Jasugrel có thể dẫn đến kéo dài thời gian chảy máu và kéo theo các biến chứng xuất huyết. 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.

14.1 ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

14.1 Dược lực học

Nhóm dược lý điều trị : Chống kết tập tiểu cầu không phải 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 sự gắn không hồi phục chất chuyển hóa có hoạt tính của thuốc với nhóm P2Y₁₂ của receptor ADP trên tiểu cầu. Do tiểu cầu tham gia vào quá trình khởi động và/hoặc tiến triển của các biến chứng huyết khối trong xơ vữa động mạch, ức chế chức năng của tiểu cầu có thể làm giảm các biến cố tim mạch như tử vong, nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ.

Sau khi dùng liều tấn công 60 mg prasugrel, tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu thông qua cảm ứng ADP xuất hiện 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 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 của prasugrel thông qua trung gian kết tập tiểu cầu 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% người dùng thuốc 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 ngừng dùng prasugrel liều tấn công 60 mg và sau 5 ngày sau khi ngừng dùng liều duy trì ở trạng thái ổn định.

Dữ liệu chuyển đổi: Sau khi dùng liều 75 mg clopidogrel một lần trong ngày trong 10 ngày, 40 người khỏe mạnh được chuyển sang dùng prasugrel 10 mg một lần trong 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 ghi nhận với prasugrel. Chuyển



ngay sang liều tấn công prasugrel 60 mg cho phép khởi động nhanh nhất tác dụng ức chế tiểu cầu cao hơn. Sau khi dùng liều tấn công 900 mg clopidogrel (kết hợp acid acetylsalicylic), 56 bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp được điều trị trong 14 ngày với prasugrel 10 mg một lần/ngày hoặc clopidogrel 150 mg một 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 ghi nhận trên nhóm bệnh nhân chuyển sang dùng prasugrel 10 mg so với dùng clopidogrel 150 mg. Trong một nghiên cứu thực hiện trên 276 bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp được điều trị can thiệp mạch vành qua da, chuyển từ một liều tấn công ban đầu 600 mg clopidogrel hoặc giả được dùng trước khi chụp động mạch vành sang một liều tấn công 60 mg prasugrel dùng tại thời điểm can thiệp mạch vành qua da, dẫn đến tăng sự ức chế kết tập tiểu cầu trong vòng 72 giờ nghiên cứu.

Hiệu quả lâm sàng và độ an toàn

Hội chứng mạch vành cấp (ACS)

Nghiên cứu lâm sàng pha 3 TRITON đã so sánh Jasugrel (prasugrel) với clopidogrel, cả 2 thuốc đều dùng kết hợp với acid acetylsalicylic và liệu pháp điều trị chuẩn khác. Nghiên cứu TRITON là một nghiên cứu đa quốc gia, 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 (NSTEMI) hoặc nhồi máu cơ tim có đoạn ST chênh (STEMI) từ trung bình đến cao và đã được kiểm soát bằng can thiệp mạch vành qua da.

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 một lần/ngày) hoặc clopidogrel (liều tấn công 300 mg, tiếp theo dùng liều 75 mg một 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 một lần/ngày). Bệnh nhân có sử dụng bất cứ dẫn chất thienopyridin 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: Jasugrel 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 của thuốc đi kèm với tăng nguy cơ xuất huyết nghiêm trọng (xem mục 8 và 12). 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 men chuyển angiotensin. Hiệu quả của prasugrel độc lập với liều acid acetylsalicylic sử dụng (75 mg đến 325 mg một 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 bệnh nhân 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, 8 và 12). Lợi ích của prasugrel trên bệnh nhân ≥ 75 tuổi rõ ràng hơn trên các bệnh nhân có mắc kèm đái tháo đường, nhồi máu cơ tim có đoạn ST chênh (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: Bệnh nhân với các chỉ tiêu đánh giá trong phân tích ban đầu của nghiên cứu TRITON

Chỉ tiêu đánh giá	Prasugrel + ASA	Clopidogrel + ASA	Hazard ratio (HR) (khoảng tin cậy 95%)	Giá trị p
Tất cả bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp	(N=6813) %	(N=6795) %		
Tiêu chí gộp đánh giá chính 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	0,812 (0,732; 0,902)	<0,001
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
Tiêu chí gộp đánh giá chính ở nhóm bệnh nhân STEMI	(N= 1769) %	(N=1765) %		
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. 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; 0,683); 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 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 (UA/NSTEMI) (2,58% so với 2,41%) và trong nhóm bệnh nhân nhồi máu cơ tim có đoạn ST chênh (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 đến 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 to 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 theo thang TIMI không 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 (xem mục 6).

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 ST chênh (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 (xem mục 6, 8 và 12).



Một nghiên cứu trong vòng 30 ngày (ACCOAST), 4033 bệnh nhân nhồi máu cơ tim không ST chênh 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, nhồi máu cơ tim (MI), đột quy, 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 TIMI (có phẫu thuật bắc cầu mạch vành hoặc không phẫu thuật bắc cầu mạch vành) trong vòng 7 ngày khi chọn 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 chênh ST, 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. (Xem mục 6, 8, và 12)

Trong nghiên cứu TRITON-TIMI 38, prasugrel làm giảm biến cố thiếu máu cục bộ (chủ yếu là nhồi máu cơ tim không gây tử vong) và làm tăng biến cố xuất huyết [12 Tác dụng bất lợi của thuốc] so với clopidogrel. Kết quả này phù hợp với xu hướng tác dụng ức chế chống kết tập tiểu cầu mạnh hơn của prasugrel ở mức liều sử dụng trong nghiên cứu. Tuy nhiên, có một cách giải thích khác là: cả prasugrel và clopidogrel là các tiền thuốc cần được chuyển hóa để thành chất có hoạt tính. Trong khi được động học của chất chuyển hóa có hoạt tính của prasugrel chưa được biết là có bị ảnh hưởng bởi sự thay đổi di truyền của CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 hoặc CYP3A5, được động học chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel bị ảnh hưởng bởi kiểu gen của CYP2C19 và có khoảng 30% người da trắng thuộc nhóm chuyển hóa kém qua enzym này. Hơn nữa, một số thuốc ức chế bơm proton, được sử dụng rộng rãi cho bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp và được sử dụng trong thử nghiệm TRITON-TIMI 38, ức chế CYP2C19, do đó làm giảm sự tạo thành chất chuyển hóa có hoạt tính của clopidogrel. Do đó, người bị giảm khả năng chuyển hóa và sử dụng các thuốc ức chế bơm proton có thể làm giảm hoạt tính của clopidogrel trên một nhóm bệnh nhân. Điều này góp phần giải thích hiệu quả điều trị cao hơn và tỷ lệ xuất huyết cao hơn của prasugrel trong thử nghiệm TRITON-TIMI 38. Tuy nhiên, mức độ ảnh hưởng của các yếu tố này chưa được biết rõ.

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 lưỡi 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.

14.2 Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy không thấy mối nguy hại đặc biệt nào trên người dựa trên các nghiên cứu thông thường về an toàn được học, độc tính liều lặp lại, độc tính trên gen, khả năng gây ung thư hoặc độc tính trên sinh sản. Các nghiên cứu tiền lâm sàng được thực hiện ở nồng độ thuốc trong tuần hoàn vượt quá nồng độ tối đa trên người do đó ít có ý nghĩa trong việc ngoại suy trên lâm sàng.

Các nghiên cứu về độc tính trên sự phát triển của bào thai-thai nhi trên chuột và thỏ không cho thấy bằng chứng gây dị tật của prasugrel. Ở mức liều rất cao (>240 lần liều duy trì hàng ngày trên người tính theo mg/m²) có thể gây ảnh hưởng đến trọng lượng cơ thể mẹ và/hoặc mức tiêu thụ thức ăn, có sự giảm nhẹ



trọng lượng của con sau khi sinh (so với lỗ chũng). Trong các nghiên cứu trước và sau sinh trên chuột, việc điều trị cho mẹ không có ảnh hưởng đến hành vi hoặc phát triển sinh sản trên con ở liều gấp 240 lần liều duy trì được khuyến cáo trên người (tính theo mg/m²).

Không xuất hiện các khối u liên quan đến thuốc trong vòng 2 năm nghiên cứu trên chuột cống với nồng độ prasugrel trong tuần hoàn lớn hơn 75 lần nồng độ điều trị được khuyến cáo trên người (dựa trên nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính trong tuần hoàn). Có tỷ lệ gia tăng các khối u (u tuyến tế bào gan) trên chuột nhắt phơi nhiễm thuốc trong 2 năm với liều cao (> 75 lần nồng độ trong tuần hoàn trên người) nhưng kết quả này được xem như tác dụng thứ cấp liên quan đến khả năng cảm ứng enzym của prasugrel. Các khối u ở gan liên quan đặc biệt đến loài gặm nhấm và khả năng cảm ứng enzym do thuốc đã được ghi nhận trong y văn. Việc gia tăng các khối u ở gan khi dùng prasugrel trên chuột nhắt trắng không được coi là có nguy cơ trên người.

15. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Prasugrel là một tiền thuốc được chuyển hóa nhanh trong cơ thể tạo chất chuyển hóa có hoạt tính và không có hoạt tính. Sự biến thiên về nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính trong tuần hoàn giữa các cá thể và trong cùng cá thể ở mức độ thấp/trung bình (tương ứng 27% và 19%). Dược động học của prasugrel tương tự nhau ở nhóm người tình nguyện khỏe mạnh, bệnh nhân có 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 (diện tích dưới đường cong AUC) trong tuần hoàn tăng tỷ lệ với mức liều điều trị. Trong một nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh, AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính không bị ảnh hưởng bởi thức ăn có lượng chất béo cao, 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 thử nghiệm TRITON. Do đó, prasugrel có thể dùng cùng hoặc không cùng thức ăn; tuy nhiên, uống liều tấn công prasugrel lúc đói sẽ có khởi phát tác dụng nhanh nhất (xem mục 6).

Phân bố

98% chất chuyển hóa có hoạt tính trong huyết tương gắn với albumin huyết thanh người (4% dung dịch đệm).

Chuyển hóa

Không phát hiện được prasugrel trong huyết tương sau khi uống thuốc. Thuốc bị thủy phân nhanh chóng tại ruột non thành thiolacton, sau đó được chuyển hóa thành chất có hoạt tính qua một bước chuyển hóa tại cytochrom P450, thuốc được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A4 và CYP2B6 và một phần nhỏ được chuyển hóa bởi CYP2C9 và CYP2C19. Chất chuyển hóa có hoạt tính lại tiếp tục được chuyển hóa thành hai chất không có hoạt tính bằng cách S-methyl hóa hoặc liên hợp với cystein.

Trên người tình nguyện khỏe mạnh, bệnh nhân xơ vữa động mạch ổn định và bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp dùng prasugrel, không có mối liên quan giữa sự thay đổi về kiểu gen của CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 hoặc CYP2C19 với dược động học hay tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu của prasugrel.

Thải trừ

Khoảng 68% liều của 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 (trong khoảng từ 2 đến 15 giờ).



Đông học ở các quần thể đặc biệt:

Người cao tuổi: Trong một nghiên cứu trên người khỏe mạnh tuổi từ 20 đến 80, tuổi ảnh hưởng không có ý nghĩa đến được động học hoặc tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu của prasugrel. 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 (xem mục 6 và 8). 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 5 mg Prasugrel bằng khoảng một nửa so với ở những bệnh nhân < 65 tuổi dùng 10 mg Prasugrel, và tác dụng chống tiểu cầu khi dùng liều 5 mg bị giảm nhưng không kém hơn so với liều 10 mg.

Suy gan: Không cần hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình (phân loại Child Pugh A và B). Được 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. Được động học và được lực học của prasugrel trên bệnh nhân suy gan nặng chưa được nghiên cứu. Không được sử dụng prasugrel cho bệnh nhân suy gan nặng (xem mục 7).

Suy thận: Không cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận, bao gồm cả bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối. Được động học của prasugrel và tác dụng ức chế tiểu cầu của thuốc tương đương trên bệnh nhân suy thận trung bình (sức lọc cầu thận $30-50 \text{ ml/phút/1.73m}^2$) và người khỏe mạnh. Tác dụng của prasugrel qua trung gian ức chế kết tập tiểu cầu cũng tương tự trên bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối cần thẩm tích máu 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 bệnh thận giai đoạn cuối.

Trong lượng cơ thể: Nồng độ trung bình của chất chuyển hóa có hoạt tính trong tuần hoàn cao hơn khoảng 30% đến 40% trên người khỏe mạnh và bệnh nhân cân nặng $< 60 \text{ kg}$ so với bệnh nhân cân nặng $\geq 60 \text{ kg}$. Nên thận trọng khi sử dụng prasugrel cho bệnh nhân có cân nặng $< 60 \text{ kg}$ do tăng nguy cơ xuất huyết trên nhóm bệnh nhân này (xem mục 8). Trong một nghiên cứu trên những người bị xơ vữa động mạch ổn định, AUC trung bình của các chất chuyển hóa có hoạt tính ở bệnh nhân $< 60 \text{ kg}$ dùng 5 mg Prasugrel thấp hơn 38% so với ở những bệnh nhân $\geq 60 \text{ kg}$ dùng 10 mg Prasugrel, và tác dụng chống tiểu cầu khi dùng liều 5 mg cũng tương tự như liều 10 mg.

Chủng tộc: Trong các nghiên cứu được lý lâm sàng, sau khi đã hiệu chỉnh theo trọng lượng cơ thể, AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính cao hơn khoảng 19% trên bệnh nhân Trung Quốc, Nhật Bản và Hàn Quốc so với bệnh nhân da trắng, chủ yếu liên quan đến nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính trong tuần hoàn cao hơn trên bệnh nhân châu Á $< 60 \text{ kg}$. Không có sự khác biệt về nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính trong tuần hoàn giữa các bệnh nhân Trung Quốc, Nhật Bản và Hàn Quốc. Nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính trong tuần hoàn giảm xuống trên các bệnh nhân châu Phi và người gốc Tây Ban Nha tương đương với người da trắng. Không cần thiết hiệu chỉnh liều nếu chỉ dựa trên chủng tộc đơn thuần.

Giới: Trên người khỏe mạnh và bệnh nhân, được động học của prasugrel trên cả nam và nữ là tương đương nhau.

Nhóm bệnh nhân nhi: Được động học và được lực học của prasugrel chưa được đánh giá trên quần thể này (xem mục 6).

16. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp carton có 2 vỉ nhôm, mỗi vỉ nhôm có 14 viên thuốc.

17. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG VÀ TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC



Bảo quản:

Bảo quản thuốc trong bao bì tránh không khí và độ ẩm. Không bảo quản thuốc ở nhiệt độ trên 30°C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở.

18. TÊN, ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC, CƠ SỞ ĐĂNG KÝ THUỐC.

Cơ sở sản xuất dạng bào chế: Eli Lilly and Company

Lilly Technology Center, Indianapolis, Indiana 46285, Mỹ

Cơ sở chịu trách nhiệm xuất xưởng lô tại EU, kiểm tra chất lượng, đóng gói sơ cấp và thứ cấp : Lilly, S.A.,

Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Tây Ban Nha.

Chủ sở hữu số đăng ký:

DAIICHI SANKYO CO., LTD. TOKYO, JAPAN



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG

Phạm Thị Văn Hạnh

