

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

PROBECOL

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Đề thuốc xa tầm tay trẻ em.

Thông báo ngay cho bác sỹ điều trị hoặc dược sỹ
những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sỹ.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi 1 viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất:

Prasugrel (tương đương prasugrel hydrochlorid 5,49mg).....5 mg

Thành phần tá dược: Vừa đủ 1 viên

(Pregelatinized starch, Microcrystallin cellulose, Mannitol, Sillicon dioxid, Parafin oil, Hypoxypropylmethyl cellulose 606, Polyethylene glycol 6000, Titan dioxid, Oxid sắt vàng)

DẠNG BẢO CHẾ:

Viên nén bao phim màu vàng nâu.

CHỈ ĐỊNH:

Prasugrel, dùng đồng thời với axit acetylsalicylic (ASA), được chỉ định để phòng ngừa biến chứng huyết khối ở bệnh nhân người lớn bị hội chứng mạch vành cấp (tức là đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim đoạn ST không chênh lên[UA / NSTEMI] hoặc nhồi máu cơ tim đoạn ST chênh lên [STEMI]) đang được can thiệp mạch vành qua da (PCI) nguyên phát hoặc chậm trễ.

Để biết thêm thông tin, vui lòng tham khảo phần Dược lực học.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG:

Cách dùng:

Dùng bằng miệng. Prasugrel có thể được dùng cùng với thức ăn hoặc không. Sử dụng liều nạp 60 mg prasugrel ở trạng thái nhịn ăn có thể mang lại hiệu quả nhanh nhất (xem phần Dược động học). Không nghiền nát hoặc làm vỡ viên thuốc.

Liều dùng:

Người lớn

Prasugrel nên được bắt đầu với một liều nạp 60 mg duy nhất và sau đó tiếp tục với liều 10 mg mỗi ngày một lần. Ở những bệnh nhân UA / NSTEMI, nơi chụp động mạch vành được thực hiện trong vòng 48 giờ sau khi nhập viện, chỉ nên cho liều tái tại thời điểm PCI (xem phần Thận trọng, Tác dụng không mong muốn và Dược lực học). Bệnh nhân dùng Prasugrel cũng nên dùng ASA hàng ngày (75 mg đến 325 mg).

Ở những bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp tính (ACS) được kiểm soát bằng PCI, việc ngưng sử dụng sớm bất kỳ 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 có từ trước của bệnh nhân. Điều trị kéo dài đến 12 tháng được khuyến nghị trừ khi việc ngừng Prasugrel được chỉ định trên lâm sàng (xem phần Thận trọng và Dược lực học).

Các bệnh nhân ≥ 75 tuổi

Việc sử dụng Prasugrel ở bệnh nhân ≥ 75 tuổi thường không được khuyến cáo. Nếu sau khi được bác sĩ kê đơn đánh giá lợi ích / nguy cơ cá nhân cẩn thận (xem phần Thận trọng), việc điều trị được cho là cần thiết ở nhóm bệnh nhân ≥ 75 tuổi, thì sau khi dùng liều nạp 60 mg, nên kê đơn liều duy trì giảm 5 mg. Bệnh nhân ≥ 75 tuổi có nhạy cảm hơn với chảy máu và tiếp xúc cao hơn với chất chuyển hóa có hoạt tính của prasugrel (xem phần Thận trọng, Tác dụng không mong muốn, Dược lực học và Dược động học).

Các bệnh nhân có cân nặng < 60 kg

Prasugrel nên được dùng như một liều nạp 60 mg duy nhất và sau đó tiếp tục với liều 5 mg một lần mỗi ngày. Liều duy trì 10 mg không được khuyến cáo. Điều này là do sự gia tăng tiếp xúc với chất chuyển hóa có hoạt tính của prasugrel và tăng nguy cơ chảy máu ở những bệnh nhân có trọng lượng cơ thể < 60 kg khi dùng liều 10 mg một lần mỗi ngày so với những bệnh nhân ≥ 60 kg (xem phần Thận trọng, Tác dụng không mong muốn, Dược động học).

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận, kể cả bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối (xem phần Dược động học). Kinh nghiệm điều trị hạn chế ở bệnh nhân suy thận (xem phần Thận trọng).

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều ở những đối tượng suy gan nhẹ đến trung bình (Child Pugh lớp A và B) (xem phần Dược động học). Kinh nghiệm điều trị hạn chế ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan nhẹ và trung bình (xem phần Thận trọng). Prasugrel được chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan nặng (Child Pugh lớp C).

Bệnh nhân trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của Prasugrel ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được xác định. Dữ liệu hạn chế có sẵn ở trẻ em bị thiếu máu hồng cầu hình liềm (xem phần Dược lực học).

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.
- Chảy máu bệnh lý hoạt động.
- Tiền sử đột quỵ hoặc cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua (TIA).
- Suy gan nặng (Child Pugh lớp C).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Nguy cơ chảy máu

Trong thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 3 (TRITON), các tiêu chí loại trừ chính bao gồm tăng nguy cơ chảy máu; thiếu máu; giảm tiểu cầu; tiền sử phát hiện bệnh lý nội sọ. Bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp tính đang trải qua PCI được điều trị bằng Prasugrel và ASA cho thấy nguy cơ chảy máu lớn và nhỏ theo hệ thống phân loại TIMI. Do đó, việc sử dụng Prasugrel ở những bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao chỉ nên được xem xét khi lợi ích về phòng ngừa các biến chứng thiếu máu cục bộ được cho là lớn hơn nguy cơ chảy máu nghiêm trọng. Mỗi quan tâm này đặc biệt áp dụng cho những bệnh nhân:

- ≥ 75 tuổi (xem bên dưới).
- có xu hướng chảy máu (ví dụ như do chấn thương gần đây, phẫu thuật gần đây, xuất huyết tiêu hóa gần đây hoặc tái phát, hoặc bệnh loét dạ dày tá tràng đang hoạt động)
- với trọng lượng cơ thể < 60 kg (xem phần Liều dùng và Tác dụng không mong muốn). Ở những bệnh nhân này, liều duy trì 10 mg không được khuyến cáo. Liều duy trì 5 mg nên được sử dụng.
- dùng đồng thời các sản phẩm thuốc có thể làm tăng nguy cơ chảy máu, bao gồm thuốc chống đông máu đường uống, clopidogrel, thuốc chống viêm không steroid (NSAID), và thuốc tiêu sợi huyết.

Đối với những bệnh nhân bị chảy máu tích cực cần phải đảo ngược tác dụng dược lý của Prasugrel, truyền tiểu cầu có thể phù hợp.

Việc sử dụng Prasugrel ở bệnh nhân ≥ 75 tuổi thường không được khuyến cáo và chỉ nên thực hiện thận trọng sau khi bác sĩ kê đơn đánh giá lợi ích / nguy cơ cá nhân cẩn thận cho thấy rằng lợi ích

về mặt phòng ngừa các biến chứng thiếu máu cục bộ cao hơn nguy cơ chảy máu nghiêm trọng. Trong thử nghiệm lâm sàng pha 3, những bệnh nhân này có nguy cơ chảy máu nhiều hơn, kể cả chảy máu gây tử vong, so với những bệnh nhân <75 tuổi. Nếu được kê đơn, nên dùng liều duy trì thấp hơn 5 mg; liều duy trì 10 mg không được khuyến cáo (xem phần Liều dùng và Tác dụng không mong muốn).

Kinh nghiệm điều trị với prasugrel còn hạn chế ở bệnh nhân suy thận (bao gồm ESRD) và bệnh nhân suy gan trung bình. Những bệnh nhân này có thể tăng nguy cơ chảy máu. Vì vậy, prasugrel nên được sử dụng thận trọng cho những bệnh nhân này.

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

Nguy cơ chảy máu liên quan đến thời điểm liều tải trong NSTEMI

Trong một thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân NSTEMI (nghiên cứu ACCOAST), nơi bệnh nhân được lên lịch chụp mạch vành trong vòng 2 đến 48 giờ sau khi phân nhóm ngẫu nhiên, liều tải prasugrel được đưa ra trung bình 4 giờ trước khi chụp động mạch vành làm tăng nguy cơ mắc các bệnh quanh vành lớn và nhỏ. - chảy máu nguyên phát so với liều tải prasugrel tại thời điểm PCI. Do đó, ở những bệnh nhân UA / NSTEMI, nơi chụp động mạch vành được thực hiện trong vòng 48 giờ sau khi nhập viện, nên cho liều tải tại thời điểm PCI. (xem phần Liều dùng, Tác dụng không mong muốn và Dược lực học).

Phẫu thuật

Bệnh nhân nên thông báo cho bác sĩ và nha sĩ rằng họ đang dùng prasugrel trước khi tiến hành bất kỳ cuộc phẫu thuật nào và trước khi sử dụng bất kỳ sản phẩm thuốc mới nào. Nếu bệnh nhân phải trải qua phẫu thuật tự chọn, và tác dụng chống kết tập tiểu cầu không mong muốn, nên ngừng sử dụng Prasugrel ít nhất 7 ngày trước khi phẫu thuật. Tăng tần suất (gấp 3 lần) và mức độ nghiêm trọng của chảy máu có thể xảy ra ở những bệnh nhân trải qua phẫu thuật CABG trong vòng 7 ngày sau khi ngừng prasugrel (xem phần Tác dụng không mong muốn). Lợi ích và nguy cơ của prasugrel nên được xem xét cẩn thận ở những bệnh nhân chưa xác định được giải phẫu mạch vành và khả năng xảy ra CABG khẩn cấp.

Quá mẫn bao gồm phù mạch

Các phản ứng quá mẫn bao gồm phù mạch đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng prasugrel, kể cả những bệnh nhân có tiền sử phản ứng quá mẫn với clopidogrel. Nên theo dõi các dấu hiệu quá mẫn ở những bệnh nhân đã biết dị ứng với thienopyridin (xem phần Tác dụng không mong muốn).

Huyết khối Ban xuất huyết giảm tiểu cầu (TTP)

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

Morphin và cá opioid khác

Giảm hiệu quả của prasugrel đã được thấy ở những bệnh nhân dùng đồng thời prasugrel và morphin (xem phần 4.5).

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Không có nghiên cứu lâm sàng nào được thực hiện trên phụ nữ có thai hoặc cho con bú.

Thời kỳ mang thai:

Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra những tác động có hại trực tiếp đối với quá trình mang thai, sự phát triển phôi thai / bào thai, sinh con hoặc sự phát triển sau khi sinh (xem phần An toàn tiền lâm sàng). Bởi vì các nghiên cứu về sinh sản trên động vật không phải lúc nào cũng dự đoán được phản ứng của con người, Prasugrel chỉ nên được sử dụng trong thời kỳ mang thai nếu lợi ích tiềm năng cho người mẹ cao hơn nguy cơ tiềm ẩn cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú:

Người ta chưa biết liệu prasugrel có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy sự bài tiết prasugrel trong sữa mẹ. Việc sử dụng prasugrel trong thời kỳ cho con bú không được khuyến khích.

Khả năng sinh sản

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

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

Prasugrel được cho là sẽ không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC:

Warfarin:

Việc dùng đồng thời Prasugrel với các dẫn xuất coumarin khác với warfarin chưa được nghiên cứu. Do khả năng tăng nguy cơ chảy máu, nên thận trọng khi sử dụng warfarin (hoặc các dẫn xuất coumarin khác) và prasugrel (xem phần Thận trọng).

Thuốc chống viêm không steroid (NSAID):

Dùng đồng thời với NSAIDs mãn tính chưa được nghiên cứu. Do khả năng tăng nguy cơ chảy máu, nên thận trọng khi sử dụng NSAIDs mãn tính (bao gồm cả chất ức chế COX-2) và Prasugrel (xem phần Thận trọng).

Prasugrel có thể được sử dụng đồng thời với các sản phẩm thuốc được chuyển hóa bởi enzym cytochrom P450 (bao gồm cả statin), hoặc các sản phẩm thuốc là chất cảm ứng hoặc chất ức chế enzym cytochrom P450. Prasugrel cũng có thể được sử dụng đồng thời với ASA, heparin, digoxin và các sản phẩm thuốc làm tăng pH dạ dày, bao gồm thuốc ức chế bơm proton và thuốc chẹn H₂. Mặc dù không được nghiên cứu trong các nghiên cứu tương tác cụ thể, Prasugrel đã được sử dụng đồng thời trong thử nghiệm lâm sàng pha 3 với các chất ức chế heparin trọng lượng phân tử thấp, bivalirudin và thuốc ức chế GP IIb / IIIa (không có thông tin về loại chất ức chế GP IIb / IIIa được sử dụng) mà không bằng chứng về các tương tác có hại có ý nghĩa lâm sàng.

Ảnh hưởng của các sản phẩm thuốc khác đối với Prasugrel

Acetylsalicylic acid:

Prasugrel phải được dùng đồng thời với axit acetylsalicylic (ASA). Mặc dù có thể xảy ra tương tác dược lực học với ASA dẫn đến tăng nguy cơ chảy máu, nhưng việc chứng minh hiệu quả và tính an toàn của prasugrel đến từ những bệnh nhân được điều trị đồng thời với ASA.

Heparin:

Một liều tiêm tĩnh mạch duy nhất của heparin không phân đoạn (100 U / kg) không làm thay đổi đáng kể sự ức chế kết tập tiểu cầu qua trung gian prasugrel. Tương tự, prasugrel không làm thay đổi đáng kể tác dụng của heparin đối với các biện pháp đông máu. Do đó, có thể dùng đồng thời cả hai sản phẩm thuốc này. Có thể tăng nguy cơ chảy máu khi Prasugrel được dùng đồng thời với heparin.

Các Statin:

Atorvastatin (80 mg mỗi ngày) không làm thay đổi dược động học của prasugrel và ức chế kết tập tiểu cầu của nó. Do đó, statin là chất nền của CYP3A không được dự đoán là có ảnh hưởng đến dược động học của prasugrel hoặc ức chế kết tập tiểu cầu của nó.

Các sản phẩm thuốc làm tăng pH dạ dày:

Việc dùng đồng thời ranitidin (một chất chẹn H₂) hoặc lansoprazol (một chất 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 thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 3, Prasugrel được sử dụng mà không liên quan đến việc sử dụng đồng thời thuốc ức chế bơm proton hoặc thuốc chẹn H₂. Sử dụng liều tải 60 mg prasugrel mà không sử dụng đồng thời với thuốc ức chế bơm proton có thể mang lại hiệu quả bắt đầu nhanh nhất.

Các chất ức chế CYP3A:

Ketoconazol (400 mg mỗi ngày), một chất ức chế chọn lọc và mạnh CYP3A4 và CYP3A5, không ảnh hưởng đến sự ức chế kết tập tiểu cầu qua trung gian 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 chất ức chế CYP3A như thuốc chống nấm azol, chất ức chế protease HIV, clarithromycin, telithromycin,

verapamil, diltiazem, indinavir, ciprofloxacin và nước ép bưởi không được dự đoán là có ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của chất chuyển hóa có hoạt tính.

Chất cảm ứng cytochromes P450:

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

Morphine và các opioid khác:

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

Ảnh hưởng của Prasugrel đối với các sản phẩm thuốc khác

Digoxin:

Prasugrel không có ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng đối với dược động học của digoxin.

Các sản phẩm thuốc được chuyển hóa bởi CYP2C9:

Prasugrel không ức chế CYP2C9, vì thế nó không ảnh hưởng đến dược động học của S-warfarin. Do khả năng tăng nguy cơ chảy máu, nên thận trọng khi dùng đồng thời warfarin và Prasugrel (xem phần Thận trọng).

Các sản phẩm thuốc được chuyển hóa bởi CYP2B6:

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Tính an toàn ở những bệnh nhân bị hội chứng mạch vành cấp trải qua PCI được đánh giá trong một nghiên cứu có đối chứng với clopidogrel (TRITON), trong đó 6741 bệnh nhân được điều trị bằng prasugrel (liều nạp 60 mg và 10 mg liều duy trì mỗi ngày) trong thời gian trung bình là 14,5 tháng (5802 bệnh nhân đã điều trị trên 6 tháng, 4136 bệnh nhân điều trị trên 1 năm). Tỷ lệ ngừng thuốc nghiên cứu do tác dụng ngoại ý là 7,2% đối với prasugrel và 6,3% đối với clopidogrel. Trong số này, chảy máu là phản ứng có hại thường gặp nhất đối với cả hai loại thuốc dẫn đến việc ngừng thuốc nghiên cứu (2,5% đối với prasugrel và 1,4% đối với clopidogrel).

Chảy máu

Chảy máu liên quan đến ghép nối không động mạch vành (CABG)

Ở TRITON, tần suất bệnh nhân gặp biến cố chảy máu liên quan đến CABG được thể hiện trong Bảng 1. Tỷ lệ xuất huyết nặng TIMI không liên quan đến CABG, bao gồm cả nguy hiểm đến tính mạng và tử vong, cũng như chảy máu nhẹ do TIMI, có ý nghĩa thống kê cao hơn ở các đối tượng được điều trị bằng prasugrel so với clopidogrel trong nhóm bệnh nhân UA / NSTEMI và Tất cả ACS. Không có sự khác biệt đáng kể trong nhóm bệnh nhân STEMI. Vị trí xuất huyết tự phát thường gặp nhất là đường tiêu hóa (1,7% với prasugrel và 1,3% với clopidogrel); vị trí chảy máu thường xuyên nhất là vị trí chọc dò động mạch (tỷ lệ 1,3% với prasugrel và 1,2% với clopidogrel).
Bảng 1: Tỷ lệ xuất huyết không liên quan đến CABG (% bệnh nhân)

Biến chứng	Tất cả các hội chứng mạch vành cấp		UA/NSTEMI		STEMI	
			Đau thắt ngực không ổn định/nhồi máu cơ tim ST không chênh lên		Nhồi máu cơ tim cấp ST chênh lên	
	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 nặng TIMI ^c	2.2	1.7	2.2	1.6	2.2	2.0
Đe dọa mạng sống ^d	1.3	0.8	1.3	0.8	1.2	1.0
Fatal	0.3	0.1	0.3	0.1	0.4	0.1
Tử vong						
Xuất huyết nội sọ có triệu chứng ^e	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2	0.2
Yêu cầu các thuốc vận mạch	0.3	0.1	0.3	0.1	0.3	0.2
Yêu cầu can thiệp phẫu thuật	0.3	0.3	0.3	0.3	0.1	0.2
Yêu cầu truyền máu (≥ 4 đơn vị)	0.7	0.5	0.6	0.3	0.8	0.8
Xuất huyết nhẹ TIMI ^f	2.4	1.9	2.3	1.6	2.7	2.6

a Các biến chứng được phân định tập trung theo tiêu chí của Nhóm nghiên cứu Tiêu huyết khối trong Nhồi máu cơ tim (TIMI).

b Các liệu pháp tiêu chuẩn khác đã được sử dụng khi thích hợp.

c Bất kỳ xuất huyết nội sọ hoặc bất kỳ chảy máu lâm sàng nào liên quan đến giảm huyết sắc tố ≥ 5 g / dL.

d Chảy máu đe dọa tính mạng là một tập hợp con của chảy máu lớn do TIMI và bao gồm các loại được thụt vào bên dưới. Bệnh nhân có thể được đếm trong nhiều hơn một hàng.

e ICH = xuất huyết nội sọ.

f Chảy máu lâm sàng trên lâm sàng kết hợp với giảm huyết sắc tố ≥ 3 g / dL nhưng < 5 g / dL.

Các bệnh nhân ≥ 75 tuổi

Tỷ lệ chảy máu lớn hoặc nhỏ TIMI không liên quan đến CABG:

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 tử vong)

* Nghiên cứu TRITON trên bệnh nhân ACS trải qua PCI

** Nghiên cứu TRILOGY-ACS trên bệnh nhân không trải qua PCI (xem 5.1):

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

Các bệnh nhân < 60kg

Tỷ lệ chảy máu lớn hoặc nhỏ TIMI không liên quan đến CABG:

Cân nặng	Prasugrel 10 mg	Clopidogrel 75 mg
<60 kg (N=664)*	10.1% (0% tử vong)	6.5% (0.3% tử vong l)
≥60 kg (N=12672)*	4.2% (0.3% tử vong)	3.3% (0.1% tử vong l)
≥60 kg (N=7845)**	2.2% (0.2 tử vong) ^a	1.6% (0.2% tử vong)
	Prasugrel 5 mg	Clopidogrel 75 mg
<60kg (N=1391)**	1.4% (0.1% tử vong)	2.2% (0.3% tử vong)

* Nghiên cứu TRITON trên bệnh nhân ACS trải qua PCI

** Nghiên cứu TRILOGY-ACS trên bệnh nhân không trải qua PCI (xem 5.1):

^a10 mg prasugrel; 5 mg prasugrel nếu ≥75 tuổi

Các bệnh nhân ≥60 kg và <75 tuổi

Ở bệnh nhân ≥60 kg và <75 tuổi, tỷ lệ chảy máu lớn hoặc nhỏ không liên quan đến TIMI không liên quan đến CABG là 3,6% đối với prasugrel và 2,8% đối với clopidogrel; tỷ lệ chảy máu tử vong là 0,2% đối với prasugrel và 0,1% đối với clopidogrel.

Chảy máu liên quan đến CABG

Trong thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 3, 437 bệnh nhân đã trải qua CABG trong suốt quá trình nghiên cứu. Trong số những bệnh nhân đó, tỷ lệ chảy máu lớn hoặc nhỏ liên quan đến TIMI liên quan đến CABG là 14,1% đối với nhóm prasugrel và 4,5% ở nhóm clopidogrel. Nguy cơ cao hơn đối với các biến cố chảy máu ở những đối tượng được điều trị bằng prasugrel kéo dài đến 7 ngày kể từ liều thuốc nghiên cứu gần đây nhất. Đối với những bệnh nhân được sử dụng thienopyridin trong vòng 3 ngày trước CABG, tần suất xuất huyết lớn hoặc nhỏ do TIMI là 26,7% (12 trong số 45 bệnh nhân) ở nhóm prasugrel, so với 5,0% (3 trong số 60 bệnh nhân) ở nhóm clopidogrel. Đối với những bệnh nhân dùng liều thienopyridin cuối cùng trong vòng 4 đến 7 ngày trước CABG, tần suất giảm xuống còn 11,3% (9 trên 80 bệnh nhân) ở nhóm prasugrel và 3,4% (3 trong số 89 bệnh nhân) ở nhóm clopidogrel. Ngoài 7 ngày sau khi ngừng thuốc, tỷ lệ chảy máu liên quan đến CABG được quan sát là tương tự giữa các nhóm điều trị (xem phần Thận trọng).

Nguy cơ chảy máu liên quan đến thời điểm điều trị trong NSTEMI

Trong một nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân NSTEMI (nghiên cứu ACCOAST), nơi bệnh nhân được lên lịch chụp mạch vành trong vòng 2 đến 48 giờ sau khi phân nhóm ngẫu nhiên, bệnh nhân được dùng liều tải 30 mg trung bình 4 giờ trước khi chụp mạch vành, sau đó là liều tải 30 mg. Liều tại thời điểm PCI làm tăng nguy cơ chảy máu quanh thủ thuật không do CABG và không có lợi ích bổ sung so với bệnh nhân nhận liều tải 60 mg tại thời điểm PCI (xem phần Liều dùng và Thận trọng). Tỷ lệ chảy máu TIMI không liên quan đến CABG trong 7 ngày đối với bệnh nhân như sau:

Phản ứng có hại	Prasugrel trước khi chụp mạch vành ^a	Prasugrel Tại thời điểm PCI ^a
	(N=2037)	(N=1996)
	%	%
Xuất huyết nặng TIMI ^b	1.3	0.5
Đe dọa mạng sống ^c	0.8	0.2
Tử vong	0.1	0.0
Xuất huyết nội sọ có triệu chứng ^d	0.0	0.0
Yêu cầu thuốc vận mạch	0.3	0.2
Yêu cầu can thiệp phẫu thuật	0.4	0.1
Yêu cầu truyền máu (≥4 đơn vị)	0.3	0.1
Xuất huyết nhẹ TIMI ^c	1.7	0.6

^aCác liệu pháp tiêu chuẩn khác đã được sử dụng nếu thích hợp. Phác đồ nghiên cứu lâm sàng cung cấp cho tất cả bệnh nhân dùng aspirin và một liều duy trì hàng ngày của prasugrel.

^bBất kỳ xuất huyết nội sọ hoặc bất kỳ chảy máu rõ trên lâm sàng nào liên quan đến giảm huyết sắc tố ≥ 5 g / dL.

^cĐe dọa tính mạng là một tập hợp con của TIMI Chảy máu nặng và bao gồm các loại chảy máu vào bên dưới. Bệnh nhân có thể được đếm trong nhiều hơn một hàng.

^dICH = xuất huyết nội sọ.

^eChảy máu rõ ràng liên quan đến giảm huyết sắc tố ≥ 3 g / dL nhưng < 5 g / dL.

Bảng tóm tắt các phản ứng có hại

Bảng 2 tóm tắt các phản ứng có hại xuất huyết và không xuất huyết ở TRITON, hoặc các phản ứng có hại được báo cáo một cách tự phát, được phân loại theo tần suất và nhóm cơ quan hệ thống. Tần suất được xác định như sau:

Rất phổ biến ($\geq 1/10$); phổ biến ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); không phổ biến ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$); hiếm ($\geq 1 / 10.000$ đến $< 1 / 1.000$); rất hiếm ($< 1 / 10.000$); không được biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Bảng 2: Các phản ứng có hại xuất huyết và không xuất huyết

Hệ cơ quan	Phổ biến	Không phổ biến	Hiếm	Không biết
Các rối loạn máu và hệ bạch huyết	Thiếu máu		Giảm tiểu cầu	Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP) - Xem phần 4.4
Các rối loạn hệ miễn dịch		Quá mẫn bao gồm phù mạch		
Các rối loạn mắt		Chảy máu mắt		
Các rối loạn mạch	Tụ máu			
Các rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Chảy máu cam	Ho ra máu		
Các rối loạn tiêu hóa	Xuất huyết tiêu hóa	Xuất huyết sau phúc mạc Xuất huyết trực tràng Xuất huyết trực tràng Chảy máu lợi		
Các rối loạn da và mô dưới da	Phát ban Tụ máu			
Các rối loạn thận và tiết niệu	Tiểu ra máu			
Các rối loạn chung và nơi dùng thuốc	Tụ máu tại chỗ thùng mạch Xuất huyết tại chỗ thùng			
Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng thủ thuật	Sự truyền nhiễm	Băng huyết sau thủ thuật	Tụ máu dưới da	

Ở những bệnh nhân có hoặc không có tiền sử TIA hoặc đột quỵ, tỷ lệ đột quỵ trong thử nghiệm lâm sàng pha 3 như sau (xem phần Thận trọng):

Tiền sử TIA (Con thiếu máu cục bộ thoáng qua) 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.

Cách xử trí các tác dụng không mong muốn:

Thông báo cho bác sỹ điều trị các tác dụng không mong muốn khi dùng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Quá liều Prasugrel có thể dẫn đến thời gian chảy máu kéo dài và các biến chứng chảy máu sau đó. Không có sẵn dữ liệu về sự đảo ngược tác dụng dược lý của prasugrel; tuy nhiên, nếu cần điều chỉnh nhanh thời gian chảy máu kéo dài, có thể cân nhắc truyền tiểu cầu và / hoặc các sản phẩm máu khác.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế kết tập tiểu cầu trừ heparin, mã ATC: B01AC22.

Cơ chế hoạt động / Tác dụng dược lực học

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

Sau liều tải 60 mg prasugrel, sự ức chế kết tập tiểu cầu do ADP gây ra xảy ra sau 15 phút với 5 μ M ADP và 30 phút với 20 μ M ADP. Sự ức chế tối đa của prasugrel đối với kết tập tiểu cầu do ADP là 83% với ADP 5 μ M và 79% với ADP 20 μ M, trong cả hai trường hợp với 89% người khỏe mạnh và bệnh nhân xơ vữa động mạch ổn định đạt được ít nhất 50% sự ức chế kết tập tiểu cầu bằng 1 giờ. Sự ức chế kết tập tiểu cầu qua trung gian prasugrel thể hiện sự thay đổi thấp giữa đối tượng (9%) và trong đối tượng (12%) với cả ADP 5 μ M và 20 μ M. Khả năng ức chế kết tập tiểu cầu ở trạng thái ổn định trung bình là 74% và 69% tương ứng đối với 5 μ M ADP và 20 μ M ADP, và đạt được sau 3 đến 5 ngày dùng liều duy trì 10 mg prasugrel trước khi uống 60 mg. Hơn 98% đối tượng bị ức chế kết tập tiểu cầu $\geq$ 20% trong thời gian dùng thuốc duy trì.

Sự kết tập tiểu cầu dần trở về giá trị ban đầu sau khi điều trị trong 7 đến 9 ngày sau khi dùng một liều nạp 60 mg prasugrel và trong 5 ngày sau khi ngừng dùng liều duy trì ở trạng thái ổn định.

Dữ liệu chuyển đổi: Sau khi dùng 75 mg clopidogrel một lần mỗi ngày trong 10 ngày, 40 người khỏe mạnh được chuyển sang dùng prasugrel 10 mg một lần mỗi ngày có hoặc không có liều tải 60 mg. Ức chế kết tập tiểu cầu tương tự hoặc cao hơn đã được quan sát thấy với prasugrel. Chuyển trực tiếp sang prasugrel liều tải 60 mg dẫn đến sự khởi phát nhanh nhất của sự ức chế tiểu cầu cao hơn. Sau khi dùng clopidogrel liều tải 900 mg (với ASA), 56 đối tượng bị ACS được điều trị trong 14 ngày với prasugrel 10 mg một lần mỗi ngày hoặc clopidogrel 150 mg một lần mỗi ngày, và sau đó chuyển sang clopidogrel 150 mg hoặc prasugrel 10 mg trong 14 ngày nữa. Sự ức chế kết tập tiểu cầu cao hơn 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 trên 276 bệnh nhân ACS được kiểm soát bằng PCI, chuyển từ liều tải ban đầu là 600 mg clopidogrel hoặc giả dược được dùng khi đến bệnh viện trước khi chụp mạch vành sang liều nạp 60 mg của prasugrel được sử dụng tại thời điểm can thiệp mạch vành qua da, dẫn đến sự ức chế kết tập tiểu cầu tương tự gia tăng trong thời gian 72 giờ của nghiên cứu.

Hiệu quả lâm sàng và an toàn

Hội chứng mạch vành cấp tính (ACS)

Nghiên cứu TRITON pha 3 đã so sánh Prasugrel (prasugrel) với clopidogrel, cả hai đều được sử dụng đồng thời với ASA và liệu pháp tiêu chuẩn khác. TRITON là 13.608 bệnh nhân, đa trung tâm quốc tế, ngẫu nhiên, mù đôi, nghiên cứu nhóm song song. Bệnh nhân có ACS với UA, NSTEMI hoặc STEMI nguy cơ trung bình đến cao và được kiểm soát bằng PCI.

Bệnh nhân có UA / NSTEMI trong vòng 72 giờ kể từ khi có triệu chứng hoặc STEMI trong khoảng thời gian từ 12 giờ đến 14 ngày có triệu chứng được phân ngẫu nhiên sau khi có kiến thức về giải phẫu mạch vành. Những bệnh nhân mắc STEMI trong vòng 12 giờ kể từ khi có triệu chứng và được lên kế hoạch cho PCI sơ cấp có thể được chọn ngẫu nhiên mà không cần biết về giải phẫu mạch vành. Đối với tất cả các bệnh nhân, liệu tải có thể được dùng bất cứ lúc nào giữa các lần chọn ngẫu nhiên và 1 giờ sau khi bệnh nhân rời khỏi phòng thí nghiệm đặt ống thông.

Bệnh nhân ngẫu nhiên nhận prasugrel (liều tải 60 mg, sau đó là 10 mg một lần mỗi ngày) hoặc clopidogrel (liều tải 300 mg, tiếp theo là 75 mg một lần mỗi ngày) được điều trị trong thời gian trung bình là 14,5 tháng (tối đa là 15 tháng với tối thiểu 6 tháng theo sát). Bệnh nhân cũng nhận được ASA (75 mg đến 325 mg một lần mỗi ngày). Sử dụng bất kỳ thienopyridin nào trong vòng 5 ngày trước khi ghi danh là một tiêu chí loại trừ. Các liệu pháp khác, chẳng hạn như heparin và chất ức chế GPIIb / IIIa, được thực hiện theo quyết định của bác sĩ. Khoảng 40% bệnh nhân (trong mỗi nhóm điều trị) được dùng thuốc ức chế GPIIb / IIIa để hỗ trợ PCI (không có thông tin về loại chất ức chế GP IIb / IIIa được sử dụng). Khoảng 98% bệnh nhân (trong mỗi nhóm điều trị) nhận được trực tiếp các thuốc chống huyết sắc tố (heparin, heparin trọng lượng phân tử thấp, bivalirudin, hoặc thuốc khác) để hỗ trợ PCI.

Phép đo kết quả chính của thử nghiệm là thời gian xuất hiện lần đầu tiên tử vong do tim mạch (CV), nhồi máu cơ tim không tử vong (MI), hoặc đột quỵ không tử vong. Phân tích điểm cuối tổng hợp trong tổng thể Tất cả ACS (kết hợp UA / NSTEMI và nhóm STEMI) phụ thuộc vào việc cho thấy ưu thế thống kê của prasugrel so với clopidogrel trong thuần tập UA / NSTEMI ($p < 0,05$).

Tất cả các hội chứng mạch vành cấp

Prasugrel cho thấy hiệu quả vượt trội so với clopidogrel trong việc giảm các biến chứng kết quả chung chính cũng như các biến chứng kết quả phụ được chỉ định trước, bao gồm huyết khối trong stent (xem Bảng 3). Lợi ích của prasugrel đã rõ ràng trong vòng 3 ngày đầu tiên và nó vẫn tồn tại cho đến khi kết thúc nghiên cứu. Hiệu quả vượt trội đi kèm với sự gia tăng chảy máu lớn (xem phần Thận trọng và Tác dụng không mong muốn). Nhóm bệnh nhân là 92% da trắng, 26% nữ và 39% ≥ 65 tuổi. Các lợi ích liên quan đến prasugrel không phụ thuộc vào việc sử dụng các liệu pháp tim mạch cấp tính và dài hạn khác, bao gồm heparin / heparin trọng lượng phân tử thấp, bivalirudin, thuốc ức chế GPIIb / IIIa tiêm tĩnh mạch, các sản phẩm thuốc hạ lipid, thuốc chẹn beta và men chuyển angiotensin chất ức chế. Hiệu quả của prasugrel không phụ thuộc vào liều ASA (75 mg đến 325 mg x 1 lần / ngày). Không cho phép sử dụng thuốc chống đông máu đường uống, các sản phẩm thuốc chống kết tập tiểu cầu và NSAIDs mãn tính trong TRITON. Ở bệnh nhân Tất cả ACS, prasugrel có liên quan đến tỷ lệ tử vong do CV, NMCT không tử vong hoặc đột quỵ không tử vong thấp hơn so với clopidogrel, bất kể các đặc điểm cơ bản như tuổi, giới tính, trọng lượng cơ thể, khu vực địa lý, việc sử dụng GPIIb / Thuốc ức chế IIIa và loại stent. Lợi ích chủ yếu là do giảm đáng kể NMCT không tử vong (xem Bảng 3). Các đối tượng mắc bệnh tiểu đường đã giảm đáng kể các điểm cuối tổng hợp chính và phụ.

Lợi ích quan sát được của prasugrel ở bệnh nhân 75 tuổi thấp hơn lợi ích quan sát được ở bệnh nhân < 75 tuổi. Bệnh nhân ≥ 75 tuổi có nhiều nguy cơ chảy máu, kể cả tử vong (xem phần Liều dùng, Thận trọng và Tác dụng không mong muốn). Bệnh nhân ≥ 75 tuổi, trong đó lợi ích của prasugrel rõ ràng hơn bao gồm những người bị tiểu đường, STEMI, nguy cơ huyết khối trong stent cao hơn hoặc các biến chứng tái phát.

Bệnh nhân có tiền sử TIA hoặc tiền sử đột quỵ do thiếu máu cục bộ hơn 3 tháng trước khi điều trị prasugrel không có giảm điểm cuối tổng hợp chính.

Bảng 3: Bệnh nhân có các sự kiện kết quả trong phân tích sơ cấp TRITON

Kết quả các biến chứng	Prasugrel + ASA	Clopidogrel +ASA	Tỉ lệ nguy hiểm (HR) (95% CI)	Giá trị p
Tất cả các hội chứng mạch vành cấp	(N = 6813) %	(N = 6795) %		
Kết quả các biến chứng chung ban đầu Tử vong do tim mạch (CV), nhồi máu cơ tim (MI) không tử vong hoặc đột quy không tử vong	9.4	11.5	0.812 (0.732, 0.902)	< 0.001
Kết quả các biến chứng riêng ban đầu				
Tử vong do CV	2.0	2.2	0.886 (0.701, 1.118)	0.307
MI không tử vong	7.0	9.1	0.757 (0.672, 0.853)	< 0.001
Đột quy không tử vong	0.9	0.9	1.016 (0.712, 1.451)	0.930
UA/NSTEMI Đau thắt ngực không ổn định/nhồi máu cơ tim ST không chênh lên Kết quả các biến chứng chung ban đầu	(N = 5044) %	(N = 5030) %		
Tử vong do CV, MI không tử vong, hoặc đột quy không tử vong	9.3	11.2	0.820 (0.726, 0.927)	0.002
Tử vong do CV	1.8	1.8	0.979 (0.732, 1.309)	0.885
MI không tử vong	7.1	9.2	0.761 (0.663, 0.873)	< 0.001
Đột quy không tử vong	0.8	0.8	0.979 (0.633, 1.513)	0.922
STEMI Nhồi máu cơ tim cấp ST chênh lên Kết quả các biến chứng chung ban đầu	(N = 1769) %	(N = 1765) %		
Tử vong do CV, MI không tử vong, hoặc đột quy không tử vong	9.8	12.2	0.793 (0.649, 0.968)	0.019
Tử vong do CV	2.4	3.3	0.738 (0.497, 1.094)	0.129
MI không tử vong	6.7	8.8	0.746 (0.588, 0.948)	0.016
Đột quy không tử vong	1.2	1.1	1.097 (0.590, 2.040)	0.770

Ở bệnh nhân Tất cả ACS, phân tích từng điểm cuối phụ cho thấy lợi ích đáng kể ($p < 0,001$) đối với prasugrel so với clopidogrel. Chúng bao gồm huyết khối trong stent xác định hoặc có thể xảy ra khi kết thúc nghiên cứu (0,9% so với 1,8%; HR 0,498; CI 0,364, 0,683); CV tử vong, NMCT không béo, hoặc tái thông mạch mục tiêu khẩn cấp trong 30 ngày (5,9% so với 7,4%; HR 0,784; CI 0,688, 0,894); tất cả đều gây tử vong, NMCT không tử vong, hoặc đột quỵ không tử vong khi kết thúc nghiên cứu (10,2% so với 12,1%; HR 0,831; CI 0,751, 0,919); Tử vong do suy tim, NMCT không tử vong, đột quỵ không do tử vong hoặc nhập viện lại do thiếu máu cục bộ tim khi kết thúc nghiên cứu (11,7% so với 13,8%; HR 0,838; CI 0,762, 0,921). Phân tích tất cả các nguyên nhân tử vong không cho thấy bất kỳ sự khác biệt đáng kể nào giữa prasugrel và clopidogrel trong nhóm bệnh nhân Tất cả ACS (2,76% so với 2,90%), trong nhóm bệnh nhân UA / NSTEMI (2,58% so với 2,41%) và trong nhóm bệnh nhân STEMI (3,28% so với 4,31%).

Prasugrel có liên quan đến việc giảm 50% huyết khối trong stent trong thời gian theo dõi 15 tháng. Sự giảm huyết khối trong stent với Prasugrel đã được quan sát thấy ở cả sớm và sau 30 ngày đối với cả stent rửa giải kim loại và thuốc.

Trong một phân tích về những bệnh nhân sống sót sau biến chứng thiếu máu cục bộ, prasugrel có liên quan đến việc giảm tỷ lệ các biến chứng chính sau đó (7,8% đối với prasugrel so với 11,9% đối với clopidogrel).

Mặc dù chảy máu tăng lên khi dùng prasugrel, nhưng phân tích điểm cuối tử vong tổng hợp do bất kỳ nguyên nhân nào, nhồi máu cơ tim không tử vong, đột quỵ không tử vong và xuất huyết nặng do TIMI không liên quan đến CABG được ưa chuộng hơn Prasugrel so với clopidogrel (Tỷ lệ nguy cơ, 0,87; KTC 95%, 0,79 đến 0,95; $p = 0,004$). Ở TRITON, cứ 1000 bệnh nhân được điều trị bằng Prasugrel, có ít hơn 22 bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim và 5 bệnh nhân khác bị xuất huyết nặng TIMI không liên quan đến CABG, so với những bệnh nhân được điều trị bằng clopidogrel.

Kết quả của một nghiên cứu được lực học / dược sinh học trên 720 bệnh nhân ACS PCI châu Á đã chứng minh rằng prasugrel đạt được mức ức chế tiểu cầu cao hơn so với clopidogrel và rằng prasugrel liều nạp 60 mg / liều duy trì 10 mg là một chế độ liều thích hợp ở người châu Á cân nặng ít nhất 60 kg và dưới 75 tuổi (xem phần Liều dùng).

Trong một nghiên cứu 30 tháng (TRILOGY – ACS) trên 9326 bệnh nhân UA / NSTEMI ACS được quản lý y tế mà không tái thông mạch máu (chỉ định không được cấp phép), prasugrel không làm giảm đáng kể tần suất của điểm cuối tổng hợp của tử vong do CV, MI hoặc đột quỵ so với clopidogrel. Tỷ lệ xuất huyết nặng do TIMI (bao gồm đe dọa tính mạng, tử vong và ICH) là tương tự ở bệnh nhân được điều trị bằng prasugrel và clopidogrel. Bệnh nhân ≥ 75 tuổi hoặc những người dưới 60 kg ($N = 3022$) được chọn ngẫu nhiên 5 mg prasugrel. Như ở bệnh nhân < 75 tuổi và ≥ 60 kg được điều trị với 10 mg prasugrel, không có sự khác biệt giữa 5 mg prasugrel và 75 mg clopidogrel trong kết quả CV. Tỷ lệ xuất huyết lớn tương tự nhau ở những bệnh nhân được điều trị bằng 5 mg prasugrel và những bệnh nhân được điều trị bằng 75 mg clopidogrel. Prasugrel 5 mg cho tác dụng chống kết tập tiểu cầu lớn hơn clopidogrel 75 mg. Prasugrel nên được sử dụng thận trọng cho bệnh nhân ≥ 75 tuổi và bệnh nhân nặng < 60 kg (xem phần Liều dùng, Thận trọng và Tác dụng không mong muốn).

Trong một nghiên cứu kéo dài 30 ngày (ACCOAST) trên 4033 bệnh nhân NSTEMI có troponin tăng cao được lên lịch chụp mạch vành, theo dõi PCI trong vòng 2 đến 48 giờ sau khi phân nhóm ngẫu nhiên, những đối tượng nhận được liều tải 30 mg prasugrel trung bình 4 giờ trước khi chụp mạch vành tiếp theo là liều tải 30 mg tại thời điểm PCI ($n = 2037$) có nguy cơ chảy máu quanh thủ thuật không do CABG tăng lên và không có lợi ích bổ sung so với bệnh nhân dùng liều tải 60 mg tại thời điểm PCI ($n =$ Năm 1996). Cụ thể, prasugrel không làm giảm đáng kể tần suất xuất hiện điểm cuối tổng hợp của tử vong do tim mạch (CV), nhồi máu cơ tim (MI), đột quỵ, tái thông mạch khẩn cấp (UR) hoặc gói cứu trợ chất ức chế glycoprotein (GP) IIb / IIIa trong 7 ngày kể từ khi phân loại ngẫu nhiên trong đối tượng nhận prasugrel trước khi chụp động mạch vành so với bệnh nhân nhận đủ liều prasugrel tại thời điểm PCI, và tỷ lệ mục tiêu an toàn quan trọng đối với tất cả các trường hợp chảy máu nặng do TIMI (CABG và không phải CABG) trong 7 ngày kể từ khi phân nhóm ngẫu nhiên Tất cả các đối tượng được điều trị đều cao hơn đáng kể ở những đối tượng dùng prasugrel trước khi chụp động mạch vành so với những bệnh nhân nhận đủ liều prasugrel tại thời điểm PCI. Do đó, ở bệnh nhân UA / NSTEMI, nơi chụp mạch vành trong vòng 48 giờ sau khi nhập viện, nên cho liều tải tại thời điểm PCI. (Xem phần Liều dùng, Thận trọng và Tác dụng không mong muốn)

Bệnh nhân trẻ em

Nghiên cứu TADO đã thử nghiệm việc sử dụng prasugrel (n = 171) so với giả dược (n = 170) ở bệnh nhân từ 2 đến dưới 18 tuổi, bị thiếu máu hồng cầu hình liềm để giảm khủng hoảng tắc mạch máu trong một nghiên cứu pha III. Nghiên cứu không đáp ứng được bất kỳ điểm cuối chính hoặc phụ nào. Nhìn chung, không có phát hiện an toàn mới nào được xác định đối với prasugrel là liệu pháp đơn trị liệu ở nhóm bệnh nhân này.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Prasugrel là một tiền chất và được chuyển hóa nhanh chóng trong cơ thể thành chất chuyển hóa có hoạt tính và chất chuyển hóa không hoạt động. Mức độ phơi nhiễm của chất chuyển hóa có hoạt tính (AUC) có sự thay đổi từ trung bình đến thấp giữa đối tượng (27%) và trong đối tượng (19%). Dược động học của Prasugrel tương tự nhau ở người khỏe mạnh, bệnh nhân xơ vữa động mạch ổn định và bệnh nhân được can thiệp mạch vành qua da.

Hấp thu

Sự hấp thu và chuyển hóa của prasugrel nhanh chóng, với nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) của chất chuyển hóa có hoạt tính xảy ra trong khoảng 30 phút. Mức độ phơi nhiễm của chất chuyển hóa có hoạt tính (AUC) tăng tương ứng với phạm vi liều điều trị. Trong một nghiên cứu trên các đối tượng khỏe mạnh, AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính không bị ảnh hưởng bởi một bữa ăn nhiều chất béo, nhiều calo, nhưng C_{max} đã giảm 49% và thời gian đạt C_{max} (T_{max}) được tăng lên từ 0,5 đến 1,5 giờ. Prasugrel đã được quản lý mà không liên quan đến thực phẩm trong TRITON. Do đó, có thể dùng Prasugrel mà không liên quan đến thức ăn; tuy nhiên, việc sử dụng liều nạp prasugrel ở trạng thái nhịn ăn có thể mang lại hiệu quả nhanh nhất (xem phần Liều dùng).

Phân bố

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

Chuyển hóa sinh học

Prasugrel không được phát hiện trong huyết tương sau khi uống. Nó được thủy phân nhanh chóng trong ruột thành thiolacton, sau đó được chuyển thành chất chuyển hóa có hoạt tính bằng một bước chuyển hóa cytochrom P450, chủ yếu bởi CYP3A4 và CYP2B6 và ở mức độ thấp hơn bởi CYP2C9 và CYP2C19. Chất chuyển hóa có hoạt tính tiếp tục được chuyển hóa thành hai hợp chất không hoạt động bằng cách S-methyl hóa hoặc liên hợp với cystein.

Ở những đối tượng khỏe mạnh, bệnh nhân xơ vữa động mạch ổn định và bệnh nhân ACS đang dùng prasugrel, không có ảnh hưởng liên quan đến sự biến đổi di truyền của CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 hoặc CYP2C19 đối với dược động học của prasugrel hoặc sự ức chế kết tập tiểu cầu của nó.

Thải trừ

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

Dược động học ở những bệnh nhân đặc biệt

Người cao tuổi

Trong một nghiên cứu trên các đối tượng khỏe mạnh trong độ tuổi từ 20 đến 80 tuổi, tuổi tác không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của prasugrel hoặc sự ức chế kết tập tiểu cầu của nó. Trong thử nghiệm lâm sàng lớn ở giai đoạn 3, mức phơi nhiễm ước tính trung bình (AUC) của chất chuyển hóa có hoạt tính cao hơn 19% ở bệnh nhân rất cao tuổi (≥ 75 tuổi) so với đối tượng <75 tuổi. Prasugrel nên được sử dụng thận trọng cho bệnh nhân ≥ 75 tuổi do nguy cơ xuất huyết tiềm ẩn trong dân số này (xem phần Liều dùng và Thận trọng). Trong một nghiên cứu ở những đối tượng bị xơ vữa động mạch ổn định, AUC trung bình của chất chuyển hóa có hoạt tính ở bệnh nhân ≥ 75 tuổi dùng 5 mg prasugrel xấp xỉ một nửa so với bệnh nhân <65 tuổi dùng 10 mg prasugrel, và tác dụng chống kết tập tiểu cầu của 5 mg bị giảm, nhưng không thua kém so với 10 mg.

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan nhẹ đến trung bình (Child Pugh Class A và B). Dược động học của prasugrel và khả năng ức chế kết tập tiểu cầu của nó là tương tự ở những người bị suy gan nhẹ đến trung bình so với những người khỏe mạnh. Dược động học và dược lực học của prasugrel ở bệnh nhân suy gan nặng chưa được nghiên cứu. Prasugrel không được dùng cho bệnh nhân suy gan nặng (xem phần Chống chỉ định).

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận, kể cả bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD). Dược động học của prasugrel và khả năng ức chế kết tập tiểu cầu của nó tương tự nhau ở bệnh nhân suy thận trung bình (GFR 30 < 50 ml / phút / 1,73m²) và người khỏe mạnh. Sự ức chế kết tập tiểu cầu qua trung gian prasugrel cũng tương tự ở bệnh nhân ESRD cần chạy thận nhân tạo so với người khỏe mạnh, mặc dù C_{max} và AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính giảm tương ứng 51% và 42% ở bệnh nhân ESRD.

Cân nặng

Mức độ phơi nhiễm trung bình (AUC) của chất chuyển hóa có hoạt tính của prasugrel cao hơn khoảng 30 đến 40% ở người khỏe mạnh và bệnh nhân có trọng lượng cơ thể < 60 kg so với người nặng ≥ 60 kg. Nên thận trọng khi sử dụng prasugrel cho những bệnh nhân có trọng lượng cơ thể < 60 kg do nguy cơ xuất huyết tiềm ẩn ở nhóm đối tượng này (xem phần Thận trọng). Trong một nghiên cứu ở những đối tượng bị xơ vữa động mạch ổn định, AUC trung bình của chất chuyển hóa có hoạt tính ở bệnh nhân < 60 kg dùng 5 mg prasugrel thấp hơn 38% so với bệnh nhân ≥ 60 kg dùng 10 mg prasugrel, và tác dụng chống kết tập tiểu cầu của 5 mg tương tự như 10 mg.

Chủng tộc

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

Giới tính

Ở các đối tượng và bệnh nhân khỏe mạnh, dược động học của prasugrel tương tự nhau ở nam và nữ.

Bệnh nhân trẻ em

Dược động học và dược lực học của prasugrel chưa được đánh giá ở trẻ em (xem phần Liều dùng).

AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Dữ liệu không lâm sàng cho thấy không có nguy cơ đặc biệt nào cho con người dựa trên các nghiên cứu thông thường về dược lý an toàn, độc tính liều lặp lại, độc tính di truyền, khả năng gây ung thư hoặc độc tính đối với sinh sản.

Các tác dụng trong các nghiên cứu phi lâm sàng chỉ được quan sát ở mức phơi nhiễm được coi là đủ vượt quá mức phơi nhiễm tối đa của con người cho thấy ít liên quan đến việc sử dụng thuốc trên lâm sàng.

Các nghiên cứu độc tính về sự phát triển của phôi thai trên chuột và thỏ cho thấy không có bằng chứng về dị tật do prasugrel. Ở liều rất cao (> 240 lần so với liều duy trì hàng ngày được khuyến cáo ở người trên cơ sở mg / m²) gây ảnh hưởng đến trọng lượng cơ thể mẹ và / hoặc tiêu thụ thức ăn, có sự giảm nhẹ trọng lượng cơ thể con cái (so với đối chứng). Trong các nghiên cứu trên chuột trước và sau khi sinh, việc điều trị ở mẹ không ảnh hưởng đến sự phát triển hành vi hoặc sinh sản của con cái ở liều lượng tiếp xúc lên đến 240 lần so với liều duy trì hàng ngày được khuyến cáo cho con người (tính theo mg / m²).

Không có khối u liên quan đến hợp chất được quan sát thấy trong một nghiên cứu trên chuột kéo dài 2 năm với mức phơi nhiễm prasugrel lớn hơn 75 lần so với mức phơi nhiễm điều trị được khuyến nghị ở người (dựa trên sự tiếp xúc trong huyết tương với các chất chuyển hóa đang hoạt

động và tuần hoàn ở người). Có sự gia tăng tỷ lệ mắc các khối u (u tuyến tế bào gan) ở những con chuột tiếp xúc với liều lượng cao trong 2 năm (> 75 lần tiếp xúc với con người), nhưng điều này được coi là thứ phát sau cảm ứng enzym do prasugrel gây ra. Mỗi liên quan đặc hiệu của loài gặm nhấm giữa các khối u gan và cảm ứng enzym do thuốc đã được ghi nhận trong tài liệu. Sự gia tăng khối u gan khi sử dụng prasugrel ở chuột không được coi là một nguy cơ có liên quan ở người.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 3 vỉ Alu - Alu x 10viên nén bao phim, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 10 vỉ Alu - Alu x 10viên nén bao phim, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC:

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

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn: TCCS

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:



CÔNG TY CỔ PHẦN S.P.M (S.P.M CORPORATION)

Lô 51, Đường số 2, KCN Tân Tạo, P. Tân Tạo A, Q. Bình Tân, TP. HCM

ĐT: (028) 37507496

Fax: (028) 38771010



Tp. HCM, ngày 24 tháng 9 năm 2020

Tổng Giám Đốc



DS: Nguyễn Thế Kỳ