百無凝膜衣錠60毫克，90毫克

BRILINTA™ (ticagrelor)
Film-coated Tablets 60mg
Film-coated Tablets 90mg

衛部藥輸字第027145號
衛署藥輸字第025691號
本藥須由醫師處方使用

1 適應症
Brilinta與Aspirin併用，可減少急性冠心症（ACS）患者或有心肌梗塞（MI）病史合併有高風險發生動脈血栓事件患者之栓塞性心血管事件的發生率。對於ACS患者的治療，與Clopidogrel相比，Brilinta可以降低心血管死亡、心肌梗塞發生率，於中風事件上，兩者並無差異；對於接受經皮冠狀動脈介入治療者，Brilinta亦可減少支架栓塞的發生【見臨床研究（14.1）】。
Brilinta與Aspirin併用時，Aspirin維持劑量應避免每天超過100mg。

2 用法用量
2.1 劑量
急性冠心症
Brilinta的預載劑量（loading dose）為單劑180mg（兩顆90mg錠劑），接著每次90mg，每日兩次，建議治療持續12個月，除非臨床上有需要停藥。

心肌梗塞病史
Brilinta 60mg每日兩次建議在有一年以上MI病史合併有高風險發生動脈血栓事件的患者，需要延長治療時使用。具高風險動脈血栓事件的ACS患者，使用Brilinta 90mg或其他二磷酸腺苷（ADP）受體抑制劑療法初步一年治療之後，Brilinta 60mg每日兩次可作為接續療法而無須中斷。治療亦可在發生MI後2年內、或停用先前ADP受體抑制劑治療後1年內開始。Brilinta作為延長治療超過3年的療效和安全性資料有限。
如果需要更改藥物，第一劑Brilinta應於最後一劑其他抗血小板藥物後24小時給予。

錯過劑量
也應盡量避免錯過服藥。如果患者錯過一劑Brilinta，應於下次服藥時間僅服用一顆錠劑（即下一次劑量）。

特殊族群
老年人
老年人無需調整劑量。

腎功能不全
腎功能不全患者不需要調整劑量。目前尚無用於腎臟透析患者的資料，因此這些患者不建議使用ticagrelor。

肝功能不全
Ticagrelor目前尚未在重度肝功能不全患者進行試驗，因此這些患者禁止使用。中度肝功能不全患者只有有限資訊。未建議調整劑量，但使用ticagrelor時應特別謹慎。輕度肝功能不全患者不需要調整劑量。

兒童族群
目前尚未確立18歲以下兒童使用ticagrelor的安全性及療效。目前尚無可用資料。

2.2 給藥途徑
無法吞嚥錠劑之患者可將Brilinta膜衣錠壓碎後混入水中並喝下。該混合藥液亦可透過鼻胃管（CH8或更大）給藥【見臨床藥理學（12.3）】。

3 劑型和規格
Brilinta（ticagrelor）90mg為一圓形、雙凸、黃色膜衣錠，一側有上“90”下“T”之標記。
Brilinta（ticagrelor）60mg為一圓形、雙凸、粉紅色膜衣錠，一側有上“60”下“T”之標記。

4 禁忌症
4.1 顱內出血病史
有顱內出血病史（ICH）的患者禁用Brilinta，因為此族群復發ICH的風險高【見臨床研究（14.1）】。

4.2 活動性出血
有活動性病理性出血（例如消化性潰瘍或顱內出血）的患者禁用Brilinta【見警語和注意事項（5.1）和不良反應（6.1）】。

4.3 過敏反應
Brilinta禁用於已知對ticagrelor或本品任何成分過敏（例如：血管性水腫）的病人。

4.4 重度肝功能不全
有重度肝功能不全的患者禁止使用Brilinta。重度肝功能不全可能會增加ticagrelor的血清濃度。未在有重度肝功能不全的患者中進行研究【見臨床藥理學（12.3）】。

5 警語和注意事項
5.1 一般出血風險
抑制血小板功能的藥物（包括Brilinta）會增加出血風險。【見不良反應（6.1）】。
可能的話，處理出血不要停止使用Brilinta。停止使用Brilinta可能增加隨後心血管事件的風險【見警語和注意事項（5.4）及不良反應（6.1）】。

5.2 併用之Aspirin維持劑量
在PLATO試驗中，Brilinta與維持劑量超過100mg的Aspirin併用會減低Brilinta的有效性。所以給予Aspirin預載劑量後，與Brilinta併用時，Aspirin維持劑量應為75-100mg【見劑量和給藥方法（2.1）和臨床研究（14.1）】。

5.3 呼吸困難
在臨床試驗中，約有14%使用Brilinta治療的患者出現呼吸困難。呼吸困難的嚴重程度通常是輕至中度，在持續治療期間常會緩解，但卻導致PLATO試驗中，Brilinta組有0.9%，clopidogrel組有0.1%的患者停藥；在PEGASUS試驗中，Brilinta 60mg組有4.3%，單用Aspirin組有0.7%的患者停藥。
在PLATO試驗的子研究中，有199名受試者進行肺功能試驗，不論他們是否通報呼吸困難。治療一個月後或長期治療至少6個月後評估結果顯示，對肺功能無不良影響。
如果患者有新發生、長時間或惡化性的呼吸困難且確定與Brilinta相關，無須特別治療，如果可能的話，繼續使用Brilinta不要中斷。若病患發生難以承受之呼吸困難時，應考慮停止投予Brilinta並採取其他抗血小板藥物。

5.4 停用Brilinta
停用Brilinta可能會增加心肌梗塞、中風和死亡的風險。如果必須暫時停用Brilinta（例如：為了治療出血或重要的外科手術），要儘快重新開始。如果可能的話，在有重大出血危險的手術前五天中斷Brilinta治療。一止血就恢復Brilinta治療。

5.5 心搏徐緩
Ticagrelor會造成心室停歇【見不良反應（6.1）】。心搏徐緩包括房室傳導阻滯曾在上市後被報導。試驗PLATO和PEGASUS排除有病竇症候群、二或三度房室傳導阻滯、或心搏徐緩相關昏厥且未使用心律調節器保護的患者，且這些患者可能有較高的風險發生ticagrelor相關的心搏徐緩。

5.6 肝功能不全
Ticagrelor目前尚未在重度肝功能不全患者進行試驗，因此這些患者禁止使用。中度肝功能不全患者只有有限資訊。未建議調整劑量，但使用ticagrelor時應特別謹慎。輕度肝功能不全患者不需要調整劑量。

5.7 與強效CYP3A抑制劑併服
Ticagrelor會被CYP3A4/5代謝。避免與強效CYP3A抑制劑併用，例如atazanavir、clarithromycin、indinavir、itraconazole、ketoconazole、nefazodone、nelfinavir、ritonavir、saquinavir、telithromycin和voriconazole【見藥物交互作用（7.1）和臨床藥理學（12.3）】。

6 不良反應
在仿單其他地方也討論下列不良反應：
- 出血【見警語和注意事項（5.1）】
- 呼吸困難【見警語和注意事項（5.3）】

6.1 臨床試驗經驗
因為臨床試驗是在各種不同的條件下進行的，一種藥物的臨床試驗觀察到的不良反應發生率不能與另一種藥物臨床試驗中的發生率直接比較，而且可能不會反應實際觀察到的發生率。
Brilinta的安全性曾在超過27000名患者中進行評估，包括超過13000名患者治療至少1年。

PLATO試驗中的出血（減少急性冠心症患者發生血栓事件的風險）
圖1是至發生首次非CABG的重大出血事件的時間圖

圖1、至發生首次非CABG PLATO定義的重大出血事件時間的Kaplan-Meier估計值（PLATO試驗）

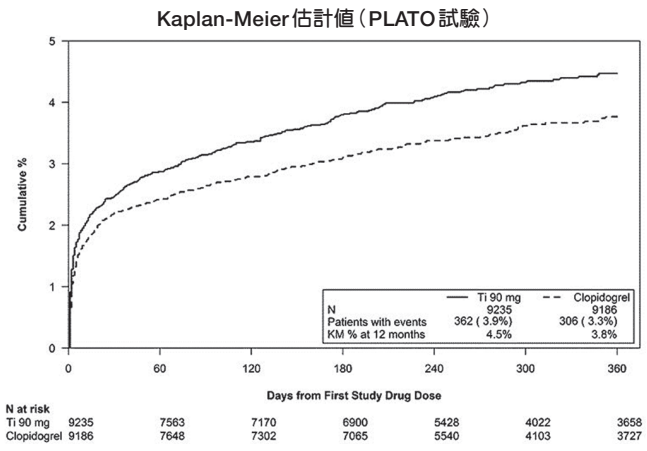


表1和表2總結PLATO試驗中出血的頻率。約有半數非CABG重大出血事件發生在前30天。

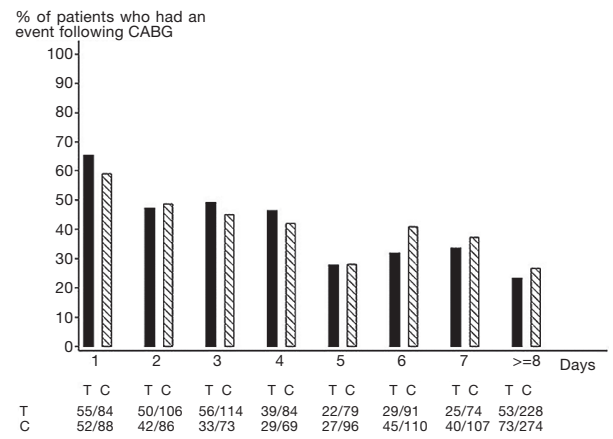
表1、非CABG相關出血（PLATO試驗）

	Brilinta* N=9235	Clopidogrel N=9186
	發生事件的患者 n（%）	發生事件的患者 n（%）
PLATO重大＋輕微	713（7.7）	567（6.2）
重大	362（3.9）	306（3.3）
致命/危及生命	171（1.9）	151（1.6）
致命	15（0.2）	16（0.2）
顱內出血（致命/危及生命）	26（0.3）	15（0.2）

PLATO輕微出血：需要醫療介入止血或治療出血。
PLATO重大出血：下列任何一種：致命；顱內；心包內出血併心包填塞；出血導致低血容量性休克或嚴重低血壓，需要介入者；明顯失能（例如眼內出血，永久失明）；伴隨Hb至少減少3g/dL（或血比容（Hct）至少降低9%）；因出血以致輸血2單位或以上。
PLATO重大出血，致命/危及生命：上述任一重大出血伴隨Hb減少超過5g/dL（或血比容（Hct）至少降低15%）；因出血導致輸血4單位或以上。
致命的出血：在7天內直接致死的出血事件。
* 90mg BID（每天2次，每次90毫克）

Brilinta與clopidogrel相比，沒有發現基線人口統計學因子，會改變出血的相對風險率。
PLATO試驗中有1584名患者進行CABG手術。圖2和表2顯示這些患者的出血百分率。

圖2-“重大致命/危及生命的”CABG相關出血，按照從最後一劑研究藥物至CABG的天數（PLATO試驗）



X軸是從投予最後一劑研究藥物到CABG之前的天數。
PLATO計劃書建議在CABG或其他大型手術之前停用研究藥物而不解盲。如果是選擇性或非緊急手術，則暫時中斷研究藥物，實施方式如下：如果當地的做法允許抗血小板作用在手術前消散，則膠囊劑（盲性clopidogrel）在手術前5天停藥，錠劑（盲性ticagrelor）在手術前至少24小時，最多72小時停藥。如果當地的做法無需等待抗血小板作用消散，則膠囊劑和錠劑在手術前24小時停藥，並且允許使用aprotinin或其他止血劑。如果當地的做法是使用IPA監測來決定何時能執行手術，則膠囊劑和錠劑是同時停藥，並且遵循一般監測程序。
T Ticagrelor；C Clopidogrel。

表2、CABG相關出血（PLATO試驗）

	Brilinta* N=770	Clopidogrel N=814
	發生事件的患者 n（%）	發生事件的患者 n（%）
PLATO重大出血總計	626（81.3）	666（81.8）
致命/危及生命	337（43.8）	350（43.0）
致命	6（0.8）	7（0.9）

PLATO重大出血：下列任何一種：致命；顱內；心包內出血併心包填塞；出血導致低血容量性休克或嚴重低血壓，需要介入者；明顯失能（例如眼內出血，永久失明）；伴隨Hb至少減少3g/dL（或血比容（Hct）至少降低9%）；因出血以致輸血2單位或以上。
PLATO重大出血，致命/危及生命：上述任一重大出血伴隨Hb減少超過5g/dL（或血比容（Hct）至少降低15%）；因出血導致輸血4單位或以上。
* 90mg BID（每天2次，每次90毫克）

當抗血小板治療在CABG前5天停止，接受Brilinta治療的患者有75%發生重大出血，而使用clopidogrel的患者有79%發生重大出血。

PLATO試驗中的其他不良反應
表3列出PLATO試驗中發生比率在4%以上的不良反應。

表3、在任何一組至少4%或更多患者通報，並且Brilinta組較常通報之非出血不良反應的患者百分率（PLATO試驗）

	Brilinta* N=9235	Clopidogrel N=9186
呼吸困難	13.8	7.8
頭暈	4.5	3.9
噁心	4.3	3.8

* 90mg BID（每天2次，每次90毫克）

PEGASUS研究中的出血（有心肌梗塞病史患者的二級預防）
在PEGASUS研究中出血事件的總體結果列於表4。

表4、出血事件（PEGASUS研究）

	Brilinta*＋Aspirin N=6958		單用Aspirin N=6996	
	發生事件的患者n（%）	事件/100病人年	發生事件的患者n（%）	事件/100病人年
TIMI重大	115（1.7）	0.78	54（0.8）	0.34
致命	11（0.2）	0.08	12（0.2）	0.08
顱內出血	28（0.4）	0.19	23（0.3）	0.14
TIMI重大或輕微	168（2.4）	1.15	72（1.0）	0.45

TIMI重大出血：致命的出血，或任何顱內出血，或臨床上明顯的出血跡象伴隨血紅素（Hgb）降低≥5g/dL，或血比容（Hct）降低≥15%。
致命：在7天內直接致死的出血事件。
TIMI輕微出血：臨床上明顯的出血伴隨血紅素降低3-5g/dL。
* 60mg BID（每天2次，每次60毫克）

Brilinta 60mg的出血概況與單用aspirin相比，以TIMI重大和TIMI重大或輕微出血事件來說，在多個預先定義的次族群是一致的（例如，按年齡、性別、體重、種族、地理區域、合併症、合併治療、支架、和病史區分）。

PEGASUS研究中的其他不良反應
表5列出在PEGASUS研究中發生比率在3%以上的不良反應。

表5、在ticagrelor 60mg治療組（PEGASUS研究）超過3%患者通報之非出血不良反應

	Brilinta*＋Aspirin N=6958	單用Aspirin N=6996
呼吸困難	14.2	5.5
頭暈	4.5	4.1
腹瀉	3.3	2.5

*60mg BID（每天2次，每次60毫克）

心搏徐緩
在PLATO試驗包含約3000名患者的Holter子研究中，Brilinta組在急性期發生心室停歇（ventricular pause）的患者（6.0%）比clopidogrel組（3.5%）多，1個月後發生率分別是2.2%和1.6%。PLATO和PEGASUS排除心搏徐緩事件風險增加的患者（例如病竇症候群、二或三度房室傳導阻滯、或心搏徐緩相關昏厥且未使用心律調節器保護的患者）。在PLATO試驗中，Brilinta 90mg組和clopidogrel組各有1.7%和1.5%患者通報昏厥、接近昏厥（pre-syncope）和意識喪失。在PEGASUS研究中，Brilinta 60mg組和單用aspirin組各有1.2%和0.9%患者通報昏厥。

實驗室異常
血清尿酸：
在PLATO試驗中，使用Brilinta 90mg時血清尿酸濃度從基線增加約0.6mg/dL，使用clopidogrel時則增加約0.2mg/dL。停止治療30天內兩組即無差異。在PLATO試驗中，痛風的通報在兩治療組之間沒有差別（各組皆為0.6%）。
在PEGASUS研究中，使用Brilinta 60mg時血清尿酸濃度從基線增加約0.2mg/dL，單用aspirin時則未見增加。Brilinta組發生痛風的患者患比單用aspirin組多（1.5%，1.1%）。治療停止後，平均血清尿酸濃度下降。
血清肌酸酐：
在PLATO試驗中，患者有血清肌酸酐濃度增加>50%者，在Brilinta 90mg組為7.4%，在clopidogrel組為5.9%。增加幅度一般不隨持續治療進展，反而常隨之減低。證據顯示此現象在停藥後是可逆的，即使在治療時增加最多的患者亦然。在PLATO試驗中，與腎臟相關之嚴重不良事件例如：急性腎衰竭、慢性腎衰竭、毒性腎病或寡尿，在兩治療組之間沒有差別。
在PEGASUS研究中，患者有血清肌酸酐濃度增加>50%者，在Brilinta 60mg組約4%，與單用aspirin組相似。腎臟相關不良事件的頻率，不論年齡和基線腎功能如何，ticagrelor組和單用aspirin組都相似。

6.2 上市後經驗
上市後使用Brilinta發現下列不良反應。因為這些不良反應屬於自發性通報，患者總數不詳，通常難以可靠的評估這些不良反應的頻率或確定與用藥的因果關係。
免疫系統異常：過敏性反應包括血管性水腫【見禁忌症（4.3）】
皮膚與皮下組織異常：紅斑

7 藥物交互作用
7.1 強效CYP3A抑制劑
強效CYP3A抑制劑大幅增加ticagrelor暴露量，因此增加呼吸困難，出血和其他不良事件的風險。避免使用強效CYP3A抑制劑（例如：ketoconazole、itraconazole、voriconazole、clarithromycin、nefazodone、ritonavir、saquinavir、nelfinavir、indinavir、atazanavir和telithromycin）【見臨床藥理學（12.3）】。

7.2 強效CYP3A誘導劑
強效CYP3A誘導劑大幅減少ticagrelor暴露量，因此減少ticagrelor的療效。避免使用強效CYP3A誘導劑（例如：rifampin、phenytoin、carbamazepine和phenobarbital）【見臨床藥理學（12.3）】。

7.3 Aspirin
Brilinta與維持劑量超過100mg的Aspirin併用可能會減低Brilinta的效果【見警語和注意事項（5.2）及臨床研究（14.1）】。

7.4 Simvastatin, Lovastatin
Brilinta會提高simvastatin和lovastatin的血清濃度，因為這些藥物被CYP3A4代謝。Simvastatin和lovastatin的劑量避免大於40mg【見臨床藥理學（12.3）】。

7.5 Digoxin
Brilinta會抑制P-醣蛋白轉運子，所以在Brilinta治療開始或變更時，要監測digoxin濃度【見臨床藥理學（12.3）】。

8 特殊族群使用
8.1 懷孕
懷孕用藥分類C：
在懷孕婦女中沒有適當和對照良好使用Brilinta的研究。在動物研究中，ticagrelor在母體劑量按體表面積計算約為人類最大建議劑量（MRHD）5至7倍時，可能會引起結構性異常。懷孕期間只有潛在效益大於對胎兒潛在風險時才可使用Brilinta。
在生殖毒理學研究中，懷孕大鼠在器官形成期時接受ticagrelor 20至300mg/kg/day的劑量。20mg/kg/day按mg/m^2計算，大約與60kg的人使用90mg每天2次的MRHD相同。在300mg/kg/day的劑量（按mg/m^2計算，為MRHD的16.5倍），子代出現不良結果，包括贅生肝小葉和肋骨、胸骨不完全骨化、骨盆關節異位、和胸骨畸形/錯位。在中等劑量100mg/kg/day，看見肝臟和骨骼肌的發育延後。當懷孕的兔子在器官形成期接受ticagrelor 21至63mg/kg/day的劑量，胎兒暴露於最高母體劑量63mg/kg/day（按mg/m^2計算，為MRHD的6.8倍），出現膽囊發育延後，以及發生舌骨、恥骨和胸骨骨化不全。
在一項產前/產後研究中，懷孕大鼠在妊娠後期和哺乳期接受ticagrelor 10至180mg/kg/day劑量。使用180mg/kg/day劑量時，觀察到幼畜死亡和對幼畜生長的影響（按mg/m^2計算，約為MRHD的10倍）。給予10和60mg/kg的劑量時（按mg/m^2計算，接近MRHD的一半和3.2倍），發生比較輕微的影響，例如：耳廓展開和睜眼延後。

8.3 授乳婦女
不知道ticagrelor或其活性代謝物是否經人乳排出。Ticagrelor曾在大鼠乳汁中排出。因為許多藥物經人乳排出，又因Brilinta可能使吃母乳的嬰兒產生嚴重不良反應，故應決定是否停止哺乳或停用Brilinta。

8.4 兒童使用
目前未在兒童患者中確定Brilinta的安全性和有效性。

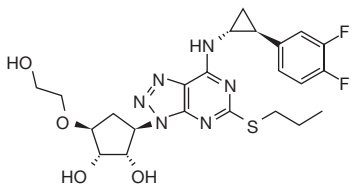
8.5 老年人使用
在PLATO試驗和PEGASUS研究中，各約有半數患者≥65歲，約15%患者≥75歲。在老年患者和較年輕的患者之間觀察到的安全性或有效性無總體差異。

8.6 肝功能不全
Ticagrelor被肝代謝，肝功能不全可能增加出血和其他不良事件的風險。因此有重度肝功能不全的患者禁止使用Brilinta。Brilinta在中度肝功能不全患者中的使用經驗有限；要考慮治療的風險和獲益，注意ticagrelor的暴露量可能會增加。有輕度肝功能不全的患者則無須調整劑量。【見警語和注意事項（5.5）及臨床藥理學（12.3）】。

8.7 腎功能不全
腎功能不全患者無須調整劑量。未曾在接受透析的患者中進行研究【見臨床藥理學（12.3）】。

10 藥物過量
目前無已知治療可逆轉Brilinta的效果，預計ticagrelor不可經由透析排除。藥物過量的治療應遵循本地標準醫療作業。出血是藥物過量可預期的藥理效應。如果發生出血，應採取適當支持性措施。
藥物過量的其他症狀可能包括影響胃腸道（噁心、嘔吐、腹瀉）或心室停歇。須監視心電圖（ECG）。

11 描述
Brilinta含有ticagrelor，一種cyclopentyltriazolopyrimidine，是由$P2Y_{12}$ ADP-受體介導之血小板活化和凝集的抑制劑。化學上是(1S,2S,3R,5S)-3-[7-{[(1R,2S)-2(-3,4-difluorophenyl)cyclopropyl]amino}-5(propylthio)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-5(-2hydroxyethoxy)cyclopentane-1,2-diol。Ticagrelor的實驗式是$C_{23}H_{28}F_2N_6O_4S$，分子量522.57。Ticagrelor的化學結構為：



Ticagrelor是一種結晶粉末，水溶性在室溫接近10μg/mL。
Brilinta 90毫克口服錠含ticagrelor 90mg和以下成分：甘露醇、磷酸氫鈣、羧甲基澱粉鈉、羥丙基纖維素、硬脂酸鎂、羥丙基甲基纖維素、二氧化鈦、滑石粉、聚乙二醇400、黃色氧化鐵。
Brilinta 60毫克口服錠含ticagrelor 60mg和以下成分：甘露醇、磷酸氫鈣、羧甲基澱粉鈉、羥丙基纖維素、硬脂酸鎂、羥丙基甲基纖維素、二氧化鈦、滑石粉、聚乙二醇400、黑色氧化鐵、紅色氧化鐵。

12 臨床藥理學
12.1 作用機制
Ticagrelor及其主要代謝物可逆的與血小板$P2Y_{12}$ ADP受體交互作用，防止訊息傳導和血小板活化。Ticagrelor及其活性代謝物大致上等效。

12. 藥效學
在一項6週研究中，對於急性和慢性血小板抑制效應皆利用20μM ADP作為血小板致凝劑來比較ticagrelor和clopidogrel的血小板凝集抑制作用（IPA）。
IPA的起始作用時間是評估第1天即給予起始劑量ticagrelor 180mg或clopidogrel 600mg之後，如圖3所示，在所有時間點ticagrelor組中的IPA都比較高。Ticagrelor的最大IPA效應在2小時左右達到，維持至少8小時。
IPA的停止作用時間是評估給予ticagrelor 90mg每天2次或clopidogrel每天75mg，在使用6週後，同樣是對20μM ADP的反應。
如圖4所示，投予末次劑量後ticagrelor組的平均最大IPA為88%，clopidogrel組為62%。圖4中的插圖顯示24小時以後，ticagrelor組的IPA（58%）與clopidogrel組的IPA（52%）相似，顯示忘記服用一劑ticagrelor的患者，其IPA仍維持與使用clopidogrel治療患者的IPA波谷值相似。5天後，ticagrelor組的IPA與安慰劑組的IPA相似。對ticagrelor或clopidogrel而言，出血風險或血栓風險與IPA的相關性仍未知。

圖3、單一劑量安慰劑、ticagrelor 180mg、或clopidogrel 600mg後的平均血小板凝集抑制作用（±SE）

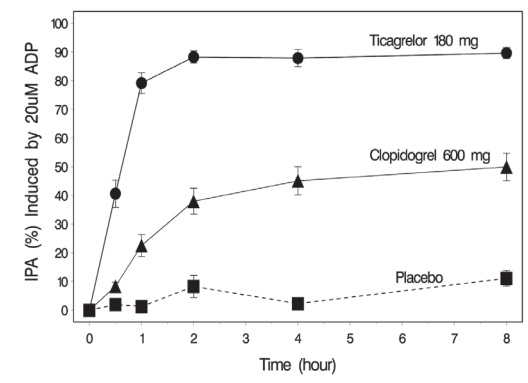
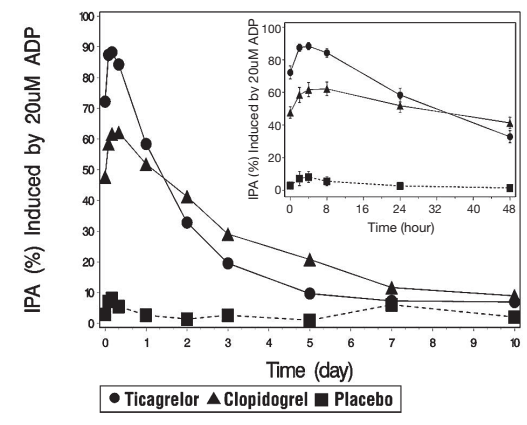


圖4、安慰劑、ticagrelor 90mg每天2次、或clopidogrel每天75mg使用6週後的平均血小板凝集抑制作用（IPA）



從clopidogrel轉換成Brilinta導致絕對IPA值增加26.4%，從Brilinta轉換成clopidogrel則導致絕對IPA值減低24.5%。患者可從clopidogrel轉換成Brilinta，抗血小板效果不會中斷【見用法用量（2）】。

12.3 藥動學
Ticagrelor顯示與劑量正相關之藥動學，其在患者和健康志願者中相似。

吸收

Brilinta可與食物併服或空腹服用。Ticagrelor吸收的t_{max}中位數為1.5小時（範圍1.0-4.0）。從ticagrelor形成主要循環代謝物AR-C124910XX（活性）的中位t_{max}為2.5小時（範圍1.5-5.0）。

Ticagrelor的絕對生體可用率平均約36%（範圍30%-42%）。吃高脂飲食對ticagrelor的C_{max}沒有影響，但會使AUC增加21%，主要代謝物的C_{max}減低22%，AUC沒有變化。

壓碎之Brilinta和水混合後，可透過口服或鼻胃管進入到胃中，和整顆錠劑相比能達到生體相等性（Ticagrelor和AR-C124910XX之AUC和C_{max}在80-125%之間），Ticagrelor吸收的t_{max}中位數為1.0小時（範圍1.0-4.0）。AR-C124910XX的t_{max}中位數為2.0小時（範圍1.0-8.0）。

分佈

Ticagrelor的穩定狀態分佈體積為88L。Ticagrelor及其活性代謝物與人類血漿蛋白廣泛結合（>99%）。

代謝

CYP3A4是負責ticagrelor代謝及其主要活性代謝物形成的主要酵素。Ticagrelor及其主要活性代謝物是弱P-醣蛋白受質和抑制劑。對活性代謝物的全身暴露量約為ticagrelor暴露量的30-40%。

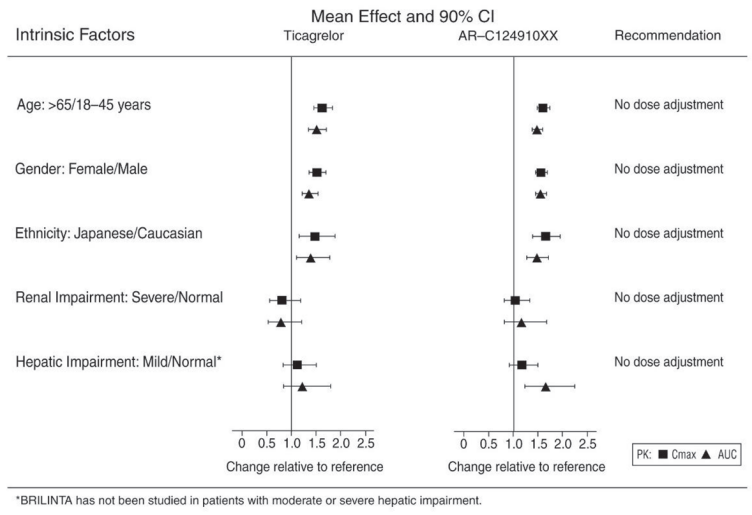
排泄

Ticagrelor排除的主要途徑是肝代謝。當給予放射性標記ticagrelor，放射性的平均回收約84%（在糞便中58%，在尿中26%）。Ticagrelor及其活性代謝物在尿中的回收都低於劑量的1%。Ticagrelor的主要代謝物的主要排除途徑最有可能是膽汁分泌。Ticagrelor的平均半衰期（$t_{1/2}$）約7小時，活性代謝物約9小時。

特定族群

圖5顯示年齡、性別、種族、腎功能不全和輕度肝功能不全對ticagrelor藥動學的影響。影響不大，無須調整劑量。

圖5、內在因子對ticagrelor藥動學的影響

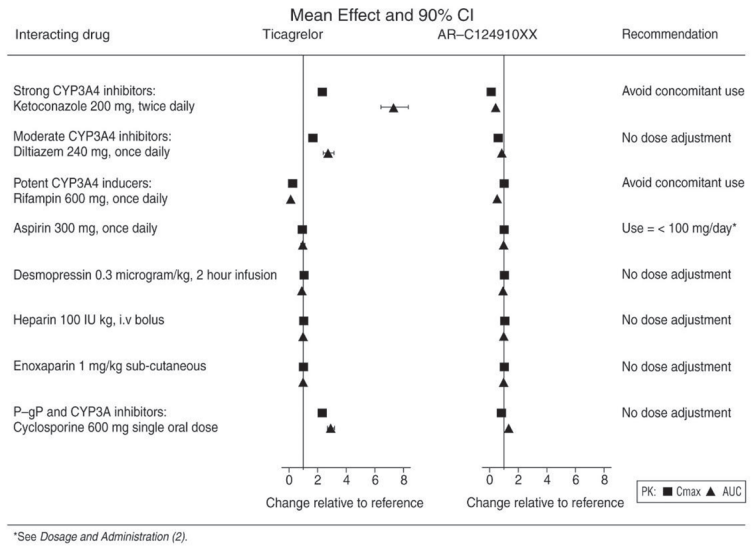


* Brilinta未曾在有中度或重度肝功能不全患者中進行研究。

其他藥物對Brilinta的影響

CYP3A4是負責ticagrelor代謝及其主要活性代謝物形成的主要酵素。圖6中以相對於單獨給予ticagrelor的變化（受試品/參照品）顯示其他藥物對ticagrelor藥動學的影響。強效CYP3A抑制劑（例如：ketoconazole、itraconazole、clarithromycin）大幅增加ticagrelor的暴露量，中等CYP3A抑制劑影響較小（如：diltiazem），CYP3A誘導劑（如：rifampin）大幅減低ticagrelor的血中濃度。P-醣蛋白抑制劑（如：cyclosporine）會增加ticagrelor的暴露量。

圖6、同時給藥對ticagrelor藥動學的影響

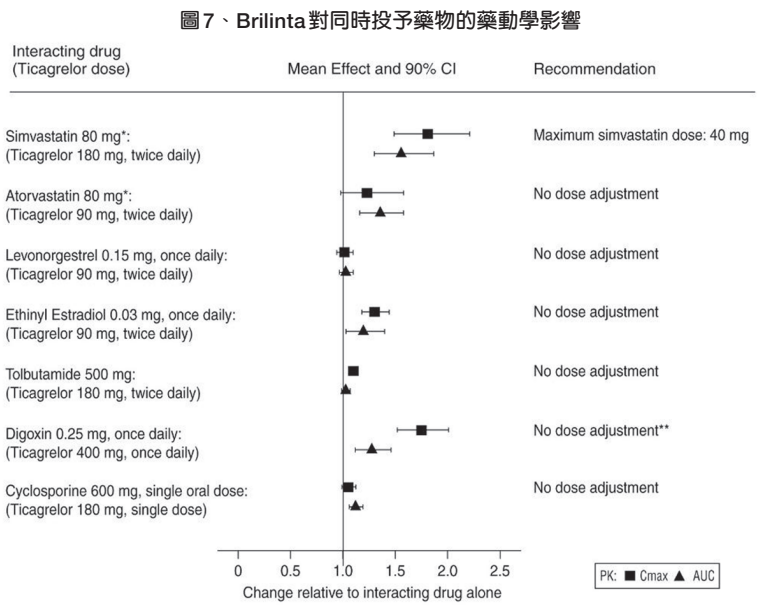


* 見用法用量（2）。

Brilinta對其他藥物的影響

體外代謝研究證實ticagrelor及其主要活性代謝物是CYP3A4的弱抑制劑、CYP3A5的潛在活化劑和P-醣蛋白轉運子的抑制劑。Ticagrelor和AR-C124910XX對人類CYP1A2、CYP2C19和CYP2E1的活性無抑制作用。對simvastatin、atorvastatin、ethinylestradiol、levonorgesterol、tolbutamide、digoxin及cyclosporine的體內藥動效果特別列出，見圖7。

圖7、Brilinta對同時投予藥物的藥動學影響



* 對所有代謝物的AUC和C_{max}都觀察到相似的增加

** Brilinta治療開始或變更時監測digoxin濃度

12.5 藥物基因學

在PLATO試驗的一項基因學子研究中，Brilinta臂發生血栓性心血管事件的比率並不取決於CYP2C19功能損失的狀態。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生育力損害

致癌性

Ticagrelor在小鼠給予劑量達到250mg/kg/day，或在雄性大鼠於劑量達120mg/kg/day時（按AUC計算，分別為MRHD 90mg每天2次的19和15倍）沒有看到致癌性。在雌性大鼠於180mg/kg/day的劑量下（按AUC計算，是人類最大建議劑量90mg每天2次的29倍）見到子宮癌、子宮腺癌和肝細胞腺癌；而在雌性大鼠60mg/kg/day劑量下（按AUC計算，是MRHD的8倍）未看到致癌性。

致突變性

在Ames細菌致突變測試、小鼠淋巴瘤測試和大鼠微核測試中，ticagrelor未顯示出基因毒性。O-去甲基活性代謝物在Ames試驗和小鼠淋巴瘤測試中未顯示出基因毒性。

生育力受損

Ticagrelor在劑量達180mg/kg/day，或對雌性生育力在劑量達200mg/kg/day時（按AUC計算，>15倍MRHD）對雄性生育力沒有影響。對雌性大鼠投予≥10mg/kg/day的劑量，會使動情週期時間不規則的發生率增加（按AUC計算，為MRHD的1.5倍）。

14 臨床研究

14.1 急性冠心症和心肌梗塞後的二級預防

PLATO試驗

PLATO試驗是一個在有急性冠心症的患者中進行的隨機雙盲研究，比較Brilinta（N=9333）與clopidogrel（N=9291），這兩種藥均與Aspirin和其他標準治療併用於在胸痛或症狀最近發作開始24小時內的患者。試驗的主要研究指標是首次發生心血管死亡、非致命性心肌梗塞（不包括無症狀的心肌梗塞）、或非致命性中風的複合性研究指標。

已使用clopidogrel的患者仍可被納入，並被隨機分派至任一治療組。研究排除以往發生過顱內出血、過去6個月內胃腸道出血、或具有已知出血傾向或凝血障礙的患者。研究排除服用抗凝血劑的患者，在試驗過程中出現抗凝血適應症的患者停用研究藥物。無論使用藥物或侵入性方式治療的急性冠心症的患者，均可納入試驗，但患者之隨機分配不依此分層。

所有被隨機分派至Brilinta組的患者，都接受預載劑量180mg，其後維持劑量90mg每天2次。Clopidogrel組患者，若未曾接受過clopidogrel治療，則預載劑量為clopidogrel 300mg。進行PCI的患者，可由研究者自行決定是否另外接受300mg的clopidogrel。Aspirin的建議每日維持劑量是75-100mg，但按照當地判斷，允許使用較高的Aspirin維持劑量。患者接受治療至少6個月，最多12個月。

PLATO試驗的受試者主要為男性（72%）和白種人（92%）。約43%受試者>65歲，15%受試者>75歲。

對研究藥物暴露時間的中位數是277天。研究前約半數患者接受過clopidogrel，約99%受試者在PLATO試驗期間曾接受Aspirin。在基線時約35%患者接受statin類藥物，在PLATO試驗期間93%受試者曾接受statin類藥物。

表6顯示主要複合性研究指標的研究結果和各成分對主要研究指標的貢獻。個別次要研究指標分析顯示心血管死亡、心肌梗塞和中風的總發生率和總死亡率。

表6、出現終點事件的受試者（KM%）（PLATO試驗）

	Brilinta[1] N=9333	Clopidogrel N=9291	風險比（95%CI）	P值
心血管死亡、心肌梗塞、或中風的綜合	9.8	11.7	0.84（0.77,0.92）	0.0003
心血管死亡	2.9	4.0	0.74	
非致命性心肌梗塞	5.8	6.9	0.84	
非致命性中風	1.4	1.1	1.24	
次要研究指標[2]				
心血管死亡	4.0	5.1	0.79（0.69,0.91）	0.0013
心肌梗塞[3]	5.8	6.9	0.84（0.75,0.95）	0.0045
中風[3]	1.5	1.3	1.17（0.91,1.52）	0.22
所有原因死亡	4.5	5.9	0.78（0.69,0.89）	0.0003

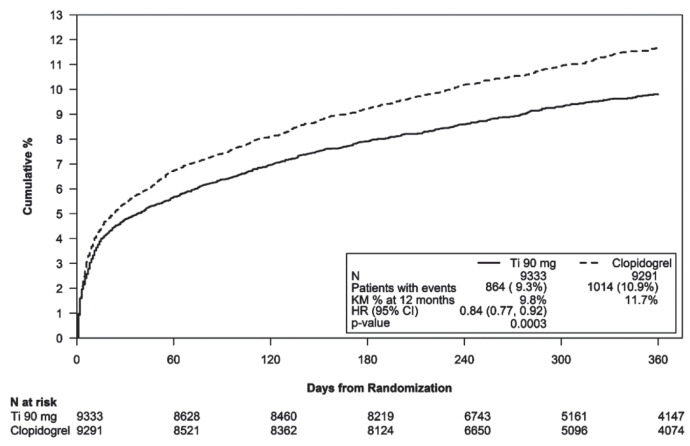
[1] 劑量為90mg bid。

[2] 注意：首次發生各成分包括心血管死亡、心肌梗塞和中風的比率是各成分事件首次發生的實際比率，並不加總成為複合終點事件的總發生率。

[3] 包括可能有其他非致命事件或死亡的受試者

在總體研究中，Kaplan-Meier曲線（圖8）顯示至首次發生心血管死亡、非致命性心肌梗塞或非致命性中風之主要複合性研究指標的時間。

圖8、至首次發生心血管死亡、心肌梗塞或中風的時間（PLATO試驗）



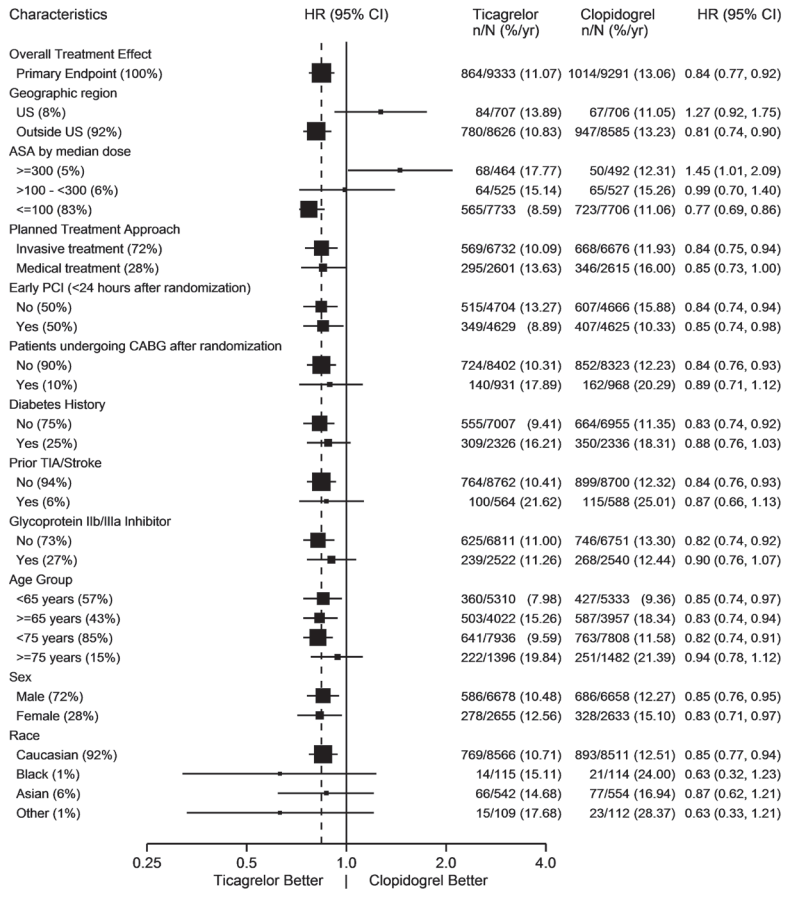
Kaplan-Meier曲線在30天分開【相對風險下降（RRR）12%】，並且持續到治療第12個月（RRR16%）。

在PLATO試驗期間接受PCI且置放血管支架的11289名受試者中，ticagrelor組的支架血栓風險（1.3%被判定為"確定"）比clopidogrel組低（1.9%）（HR 0.67，95%CI 0.50-0.91；p=0.009）。塗藥支架和傳統支架的結果相似。

檢視廣泛的人口統計因子、併用基線藥物、和其他治療差異對終點事件的影響。其中一些結果顯示於圖9。這類分析必須謹慎解釋，因為這些差別在大量樣本分析中會受到機率所影響。這些分析大多顯示出與總體結果一致，但發現有兩個例外：地區的異質性和Aspirin的維持劑量。下面是進一步解釋。

所呈現的特徵大多為基線特徵，但某些項目反應隨機分配後的情況（例如：Aspirin維持劑量、使用PCI）。

圖9、次族群分析（PLATO試驗）



注意：上圖呈現各次族群的影響，其中大部分是基線特徵，而且大部分是預先指定的。所示之95%可信界限（confidence limits）不考慮進行了多少比較，也不反映調整過所有其他因素後特定因子的影響。組間明顯的同質性或異質性不應該被過度解讀。

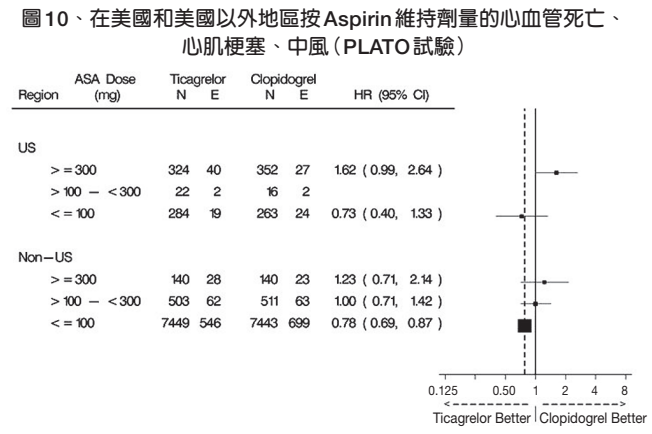
地區差別

在世界其餘地方與在北美（美國和加拿大）的效果比較結果顯示，在北美的效果較小，在數字上劣於對照組，原因可能為美國次族群所造成。對美國/非美國比較的統計檢定，呈現統計上顯著（p=0.009），而且心血管死亡和非致命性心肌梗塞皆有相同的趨勢。雖然個別結果和nominalp-values如同所有次族群分析一樣，需要謹慎解釋，因為它們可能受到機率的影響，然而，在心血管死亡率和非致命性心肌梗塞的差別呈現一致性，因此支持美國次族群的發現可能是可靠的。進一步評估美國和非美國間各種基線和處置差別（包括有意的侵入性vs.計畫性藥物處置、是否使用GPIIb/IIIa抑制劑、使用塗藥支架vs.傳統支架），觀察它們是否能解釋地區差別，但是除了Aspirin維持劑量這一項之外，這些差別似乎不會導致結果有差異。

Aspirin劑量

PLATO試驗計畫書讓研究者選擇Aspirin的維持劑量，使用的情況在美國和美國以外地區不同，約有8%非美國研究者投予的Aspirin劑量高於100mg，約有2%投予的劑量高於300mg。在美國57%患者接受的劑量高於100mg，54%接受的劑量高於300mg。當使用低維持劑量（≤100mg）的Aspirin時，總體結果對Brilinta有利，在美國和其他地方按Aspirin劑量分析的結果相似。圖10按中位Aspirin劑量中位數顯示總體結果。圖10按地區和劑量顯示結果。

圖10、在美國和美國以外地區按Aspirin維持劑量的心血管死亡、心肌梗塞、中風（PLATO試驗）



像任何非預先計畫的次族群分析一樣，尤其是並非真正基線特徵（但可能取決於研究者日常臨床處理方式），對上述分析必須謹慎處理。然而值得注意的是，Aspirin劑量在兩個地區，皆以相似的模式預測結局，而對主要研究指標的兩個主要成分－心血管死亡和非致命性心肌梗塞而言，Aspirin劑量與結局預測的模式亦相似。

儘管需要小心處理這類結果，但似乎有很好的理由將與ticagrelor併用的Aspirin維持劑量限制在100mg以下。在急性冠心症的情況，更高的劑量沒有確定效果，並且強烈暗示使用此種劑量會減低Brilinta的有效性。

PEGASUS

PEGASUS TIMI-54研究是一項包含21162名有心肌梗塞病史的患者患者的隨機，雙盲，安慰劑對照，平行組研究。兩個劑量的ticagrelor，無論是60mg每天兩次或90mg每天兩次，皆與75-150mg aspirin併用，和單用aspirin治療比較。主要研究指標是首次發生心血管死亡、非致命性心肌梗塞、或非致命性中風的複合性研究指標。對心血管死亡和所有原因死亡進行評估作為次要研究指標。

如果患者≥50歲、在隨機分派前1至3年曾發生心肌梗塞，並具有下列血栓心血管事件危險因子其中之一：年齡≥65歲，需要藥物治療之糖尿病，先前至少發生一次其他心肌梗塞，多血管性冠心症的證據，或肌酸酐清除率<60mL/min，即有資格參加此項研究。不論患者之前的ADP受體阻斷劑治療或中止治療，都可被隨機分派。需要或預計在研究期間需要腎透析的患者被排除在外。研究排除以往發生過顱內出血、過去6個月內胃腸道出血、或具有已知出血傾向或凝血障礙的患者。研究排除服用抗凝血劑的患者，在試驗過程中出現抗凝血適應症的患者停用研究藥物。少數有中風病史患者被納入研究。基於PEGASUS研究以外的資料，102名有腦中風病史的患者（其中90人接受了研究藥物）被提前終止，再也沒有此類患者參加。

患者接受治療至少12個月，最多48個月，中位追蹤時間為33個月。

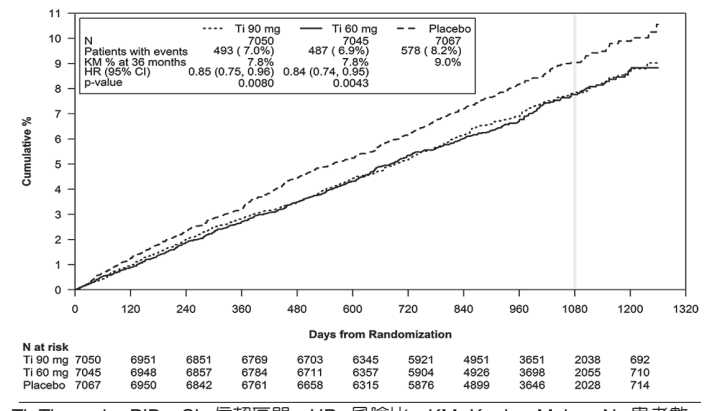
患者主要為男性（76%），白種人（87%），平均年齡65歲，99.8%患者之前接受過aspirin治療。關鍵基線特徵見表7。

表7、基線特徵（PEGASUS研究）

人口統計學	%患者
<65歲	45%
糖尿病	32%
多血管疾病	59%
>1MI之病史	17%
慢性非末期腎病	19%
支架	80%
之前接受過P2Y12血小板抑制劑治療	89%
降血脂治療	94%

Kaplan-Meier曲線（圖11）顯示至首次發生心血管死亡、非致命性心肌梗塞或非致命性中風之主要複合性研究指標的時間。

圖11、至首次發生心血管死亡、心肌梗塞或中風的時間（PEGASUS研究）



Ti=Ticagrelor BID，CI=信賴區間；HR=風險比；KM=Kaplan-Meier；N=患者數。

無論是Brilinta 60mg還是90mg與aspirin合併的治療方案，減少心血管死亡、心肌梗塞或中風發生率的效果均優於單用aspirin。Brilinta加aspirin與單用aspirin相較，60mg和90mg方案的絕對風險下降率分別是1.27%和1.19%。雖然這兩個方案的療效類似，但低劑量方案出血和呼吸困難的風險較低。

表8顯示60mg加aspirin治療方案與單用aspirin的結果。

表8、主要複合終點，主要複合終點成分，次要終點的發生率（PEGASUS研究）

	Brilinta[1]+Aspirin N=7045		單用Aspirin N=7067		HR（95% CI）	p值
	n（發生事件的患者）	KM%	n（發生事件的患者）	KM%		
至首次發生心血管死亡、心肌梗塞或中風的時間[2]	487	7.8	578	9.0	0.84（0.74, 0.95）	0.0043
心血管死亡[4]	116		128			
心肌梗塞[4]	283		336			
中風[4]	88		114			
在任何時間發生事件的受試者	174	2.9	210	3.4	0.83（0.68, 1.01）	
心血管死亡[3,5]						
心肌梗塞[5]	285	4.5	338	5.2	0.84（0.72, 0.98）	
中風[5]	91	1.5	122	1.9	0.75（0.57, 0.98）	
所有原因死亡[3]	289	4.7	326	5.2	0.89（0.76, 1.04）	

CI=信賴區間；CV=心血管；HR=風險比；KM=在36個月計算的Kaplan-Meier百分比；MI=心肌梗塞；N=患者數；

[1] 60mg BID

[2] 主要研究指標

[3] 次要研究指標

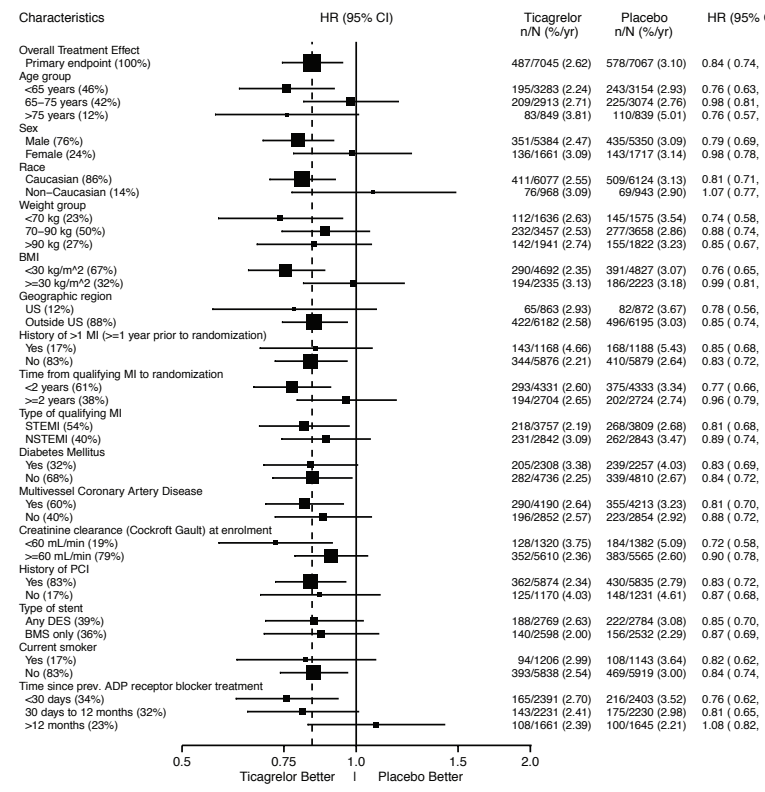
[4] 就各成分來說，包括首次發生複合終點事件中的各成分。

[5] 首次發生各成分事件包括心血管死亡、心肌梗塞和中風的數目是各成分事件首次發生的實際數目，並不加總成為複合終點事件的總數。

在PEGASUS研究，複合終點事件的RRR對1到360天（17% RRR）和從361天起（16% RRR）來說是相似的。

Brilinta 60mg優於aspirin的治療效果在大多數預先定義的次族群類似，見圖12。

圖12、Ticagrelor 60mg的次族群組分析（PEGASUS研究）



注意：上圖呈現各次族群的影響，其中全都是基線特徵，而且大部分是預先指定的。所示之95%可信界限不考慮進行了多少比較，也不反映調整過所有其他因素後特定因子的影響。

組間明顯的同質性或異質性不應該被過度解讀。

讓從MI發生起已臨床穩定>2年的患者，或停止先前ADP受體抑制劑治療之後臨床穩定超過1年的患者使用ticagrelor 60mg每日兩次，並無產生具效益的證據（未減少CV致死、MI和中風之主要複合性研究指標，卻造成重大出血事件增加）（亦參見第2.1節）。

16 包裝/貯存和處理

貯存和處理：

貯藏在不超過30°C

保存在Brilinta原來的容器中。保持乾燥。

修訂日期：

2017年6月

製造廠：AstraZeneca AB

廠　址：S-151 85 Södertälje, Sweden

藥　商：臺灣阿斯特捷利康股份有限公司

地　址：台北市敦化南路二段207號21樓

電　話：(02)23782390

BRILINTA is a trademark of the AstraZeneca group of companies

AstraZeneca