

2018年03月制訂（第3版）

抗血小板劑

抑凝安[®] 膜衣錠 3.75 毫克 Efient[®] F.C. Tablets 3.75 mg
衛部藥輸字第027361號

抑凝安[®] 膜衣錠 5 毫克 Efient[®] F.C. Tablets 5 mg
衛部藥輸字第027362號

Prasugrel Hydrochloride

本藥需由醫師處方使用
【禁忌症】
Efi ent [®] 不得用於下列病患： <ol style="list-style-type: none">有出血症狀的病患(血友病、顱內出血、消化道出血、尿道出血、咳血、玻璃體出血等)。[Efient[®]可能會加重出血情形。] 對於本藥品任何成分有過敏病史的病患。

【成分和說明】
1. 成分
每錠成分如下：

商品名	活性成分	賦形劑
抑凝安 [®] 膜衣錠 3.75毫克	Prasugrel hydrochloride 4.12 mg (相當於 prasugrel 3.75 mg)	Lactose hydrate, microcrystalline cellulose, low substituted hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose, magnesium stearate, hypromellose, titanium oxide, talc, and red ferric oxide
抑凝安 [®] 膜衣錠 5毫克	Prasugrel hydrochloride 5.49 mg (相當於 prasugrel 5 mg)	Lactose hydrate, microcrystalline cellulose, low substituted hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose, magnesium stearate, hypromellose, titanium oxide, talc, yellow ferric oxide, and red ferric oxide

2. 說明					
			大小和重量		
			大小 (毫米)	厚度 (毫米)	重量 (毫克)
					
			7.3 (長軸) 5.1 (短軸)	約為3.2	約為107.5
					
			8.7 (長軸) 4.7 (短軸)	約為2.9	約為107.5

【適應症】
Efient[®]適用於需要冠狀動脈介入性治療(PCI)的急性冠狀動脈症候群(ACS；不穩定型心絞痛[UA]、非ST段上升之心肌梗塞[NSTEMI]或ST段上升之心肌梗塞[STEMI])。

<適應症相關注意事項>
當醫師根據冠狀動脈攝影結果，決定採用保守治療(conservative therapy)或冠狀動脈繞道手術來取代PCI時，應停止使用Efient[®]。

【用法用量】

Efient[®]的起始劑量為單次使用20 mg口服劑量，隨後的維持劑量則採用每日一次3.75 mg口服劑量。

<用法用量相關注意事項>

- Efient[®]應合併aspirin使用(81 - 100 mg/天，起始劑量最多為324 mg)。
- 植入支架的病患使用Efient[®]之前，請先詳閱架說明書。
- 在進行PCI之前，已經接受Efient[®] 3.75 mg劑量約5天的病患，不需要使用起始劑量(即治療第一天的起始劑量20 mg)。(Efient[®]所引發的血小板凝集抑制作用，預計會在5天內達到穩定狀態。)
- 不建議於空腹情況下使用Efient[®](使用起始劑量時除外)。(請參見「藥物動力學」章節。)

【注意事項】
1. 謹慎施用：Efient[®]應謹慎使用於下列病患：
(1) 具有出血傾向或出血體質的病患(有顱內出血病史的病患) [Efi ent [®] 可能會造成出血。]
(2) 重度肝功能不全的病患[Efi ent [®] 可能會提高出血風險，因為重度肝功能不全的病患所生成的凝血因子濃度較低。]
(3) 重度腎功能不全的病患[Efi ent [®] 可能會提高出血風險。]
(4) 血壓持續偏高的病患(請參見「重要注意事項」)
(5) 年長病患[Efi ent [®] 可能會提高出血風險(請參見「老年人的使用」)。
(6) 體重偏低的病患[體重偏低的病患其出血風險可能較高，體重≤ 50 kg

的病患，血栓事件風險和其他出血風險因子(如年齡和腎功能)應加以評估。目前對此族群尚無足夠資料以提供建議劑量。]

(7) 具有腦梗塞或暫時性腦缺血(TIA)病史的病患[國外臨床試驗報告顯示，使用起始劑量Efient[®] 60 mg和維持劑量每天10 mg併用aspirin時，出血風險會增加。]

註：Efient[®]的核准起始劑量為20 mg，維持劑量為每天3.75 mg。

(8) 對於其他thienopyridine類藥物(如clopidogrel)有過敏病史的病患。[接受Efient[®]治療的病患曾通報包括血管性水腫的過敏反應，這些病患包含對於其他thienopyridine類藥物有過敏病史的病患。]

2. 重要注意事項

- 請留意起始劑量和aspirin併用時，可能會增加出血的風險。
- 如果起始劑量的給予時間在冠狀動脈攝影之前，請留意因為Efient[®]所引發的血小板凝集抑制作用，會導致出血風險升高，如穿刺部位出血等。[在針對NSTEMI病患的國外臨床試驗(ACCOAST試驗)]中，相較於PCI時直接給予標準起始劑量60 mg，若將起始劑量分別在冠狀動脈攝影約4小時前給予起始劑量30 mg並在PCI時給予另外起始劑量30 mg，會造成術間嚴重出血的風險升高，而無實質效益。]

註：Efient[®]的核准起始劑量為20 mg，維持劑量為每天3.75 mg。
- Efient[®]所引發的血小板凝集抑制作用，可能會對要接受手術的病患造成問題，建議臨床醫師在術前至少14天停止使用Efient[®]。無充分時間停藥的病患，由於嚴重出血風險升高，應接受嚴密的觀察。停止用藥的病患發生血栓和栓塞的風險較高，所以應採取適當措施。針對術後重新使用Efient[®]的病患，在恢復治療之前，請先確認手術部位已止血。
- 對於血壓持續偏高的病患，需謹慎使用Efient[®]，並在治療期間以適當方式控制血壓。
- 抗凝血劑、aspirin和Efient[®]併用時應謹慎，因為併用可能會增加出血風險。
- 如果認為病患的出血風險偏高，應考慮停止治療。如果臨床症狀顯示疑似出血，應立即進行適當的檢測如血球評估(請參見「不良藥物反應」章節)。
- 請向病患說明使用Efient[®]可能會比平常更容易發生出血，並告知他們在出現異常出血時聯絡他們的醫師。教導病患到其他醫院部門或診所就診時，告知醫師自己正在服用Efient[®]。
- Efient[®]可能造成血栓性血小板低下紫斑症(thrombotic thrombocytopenic purpura，TTP)和其他重要藥物不良反應。在Efient[®]治療開始的前2個月，請考慮約每兩週進行一次血液檢測(請參見「藥物不良反應」章節)。

3. 藥物交互作用

[藥物併用的注意事項]併用下列藥物時，應謹慎使用：

藥物	徵兆、症狀和治療	作用機制以及風險因子
抗凝血劑 <p>如warfarin、heparin和edoxaban</p> 抗血小板藥物 <p>如aspirin</p> 血栓溶解劑 <p>如urokinase和alteplase</p> 非類固醇抗發炎藥物(NSAIDs) <p>如loxoprofen和naproxen</p>	Efi ent [®] 和這些藥物併用時，可能會增加出血風險。Efi ent [®] 和這些藥物併用時，請留意病患的狀況。	Efi ent [®] 和這些藥物可能會加強抗血栓的作用。

4. 藥物不良反應

日本的第3期臨床試驗*中，1055位受試者有487位(46.2%)曾被通報相關的藥物不良反應(包含實驗室數據異常)。主要的藥物不良反應包含皮下出血(n = 109, 10.3%)、流鼻血(n = 72, 6.8%)、血尿(n = 58, 5.5%)、血管穿刺部位血腫(n = 44, 4.2%)以及皮下血腫(n = 41, 3.9%) [核准時資料]。*綜合於日本執行的ACS受試者之第3期臨床試驗與穩定型心絞痛及過去曾發生心肌梗塞之受試者之第3期臨床試驗。

(1) 重要的藥物不良反應

- 出血：Efient[®]可能造成顱內出血(早期症狀包含頭痛、噁心/嘔吐、意識障礙、半身不遂等)、消化道出血、心包膜出血和其他出血(發生率為1.2%)。應密切監測病患，如果發現任何異常，應停止治療並採取適當措施。
- 血栓性血小板低下紫斑症(TTP) (頻率未知¹⁴)：如果發生無力、厭食、出血(如紫斑症)、神經精神症狀(如意識障礙)、血小板減少症、具破碎紅血球的溶血性贫血、發熱、腎功能不全或其他早期的TTP徵兆，請立刻停用Efient[®]治療，並進行血液檢測(網狀紅血球和破碎紅血球)。需要時，請進行血置置換術(plasma exchange)或其他適當措施。
- 過敏(頻率未知¹⁵)：曾有包括血管性水腫過敏反應被通報。應密切監測病患，如果發現任何異常，應停止治療並採取適當措施。

(2) 重要的藥物不良反應(同類的相似藥物)

一些抗血小板藥物曾通報下列重要的藥物不良反應。請小心觀察這些事件，並在必要時採取適當措施。

- 肝功能異常和黃疸。
- 顆粒白血球缺乏症(agranulocytosis)、再生不良性贫血和其他形式的全血球減少症(pancytopenia)。

(3) 其他藥物不良反應

Efient[®]可能造成下列藥物不良反應。如果觀察到一種或更多的徵兆，應採取適當的治療措施。

	≥1%	>0.1%至<1%
血液	貧血	血小板數目減少、嗜酸性白血球數目增加以及白血球數目減少
出血傾向	皮下出血(10.3%)、流鼻血、血尿、血管穿刺部位血腫、皮下血腫、穿刺部位出血、血腫、手術出血、牙齦出血、潛血、結膜出血、痔瘡出血以及傷口出血	咳血、消化道出血、視網膜出血、上消化道出血、口腔出血、導管部位出血、紫斑症、玻璃體出血、胸悶室出血、下消化道出血、瘀血以及假性血管痛
肝臟	肝功能異常	γ-胺基轉轉移酶(γ-GTP)上升、鹼性磷酸酶(ALP)上升、丙氨酸轉氨酶ALT (GPT)上升和天冬胺轉胺酶AST (GOT)上升
腎臟		腎功能不全
神經系統和精神方面		眩暈
胃腸道		腹瀉、便秘、噁心/嘔吐、胃食道逆流疾病、腹部疼痛、腹部不適和胃炎
過敏	皮疹	紅斑
其他		尿酸增加、周邊水腫、背部疼痛、血管穿刺部位腫脹、血中促甲狀腺激素升高及心絞痛

註：這些藥物不良反應的國外通報頻率並不清楚。

5. 老年人的使用

老年病患通常生理功能較為下降，請謹慎使用Efient[®]，並觀察他們的狀況。

6. 懷孕、分娩和授乳女性的使用

- 只有在預期的治療效益高於的風險時，才建議懷孕和可能懷孕的女性使用Efient[®]。[尚未建立懷孕女性的安全性，且已知Efient[®]代謝物會分泌至大氣的胎兒中。]
- 哺乳母親在服用Efient[®]時應避免授乳。[已知Efient[®]代謝物會分泌至大氣的乳汁中。]

7. 兒童的使用

尚未建立出生體重過低的嬰兒、新生兒、哺乳嬰兒、嬰兒或兒童的安全性。[目前沒有日本兒童使用Efient[®]的臨床經驗。]

8. 藥物過量

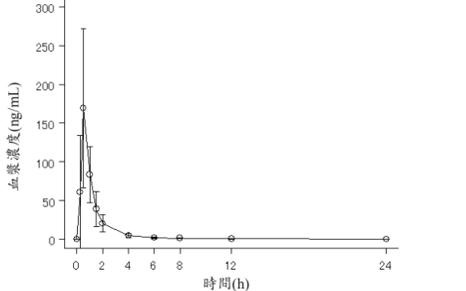
藥物過量可能會造成出血。如果發生出血情形，請採取適當措施。無特殊的解毒劑，緊急時請考慮進行血小板輸注。

9. 使用相關注意事項

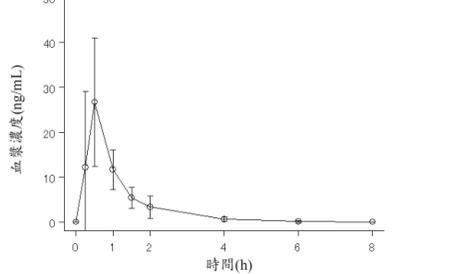
調劑鋁箔泡殼包裝時，請教導病患在使用時需從包裝中取出錠劑再使用。(曾有誤吞鋁箔泡殼包裝的硬殼後，硬殼包埋於食道黏膜內並造成穿孔，發生縱膈肺炎和其他嚴重併發症的案例。)

10. 其他注意事項

雄性和雌性小鼠分別口服暴露≥ 300 mg/kg/day和≥ 100 mg/kg/day的劑量持續2年，發現肝臟腫瘤的發生率增加。然而，在大鼠的2年口服試驗中，並未發現與治療相關的腫瘤。

【藥物動力學】
1. 血漿濃度
口服prasugrel後，會快速代謝，血漿中並未偵測到原型態的Efi ent [®] ，所以測定活性代謝物R-138727的血漿濃度。
(1) 健康成人²⁾
第1天口服prasugrel 20 mg，而後於第2至7天每日一次使用prasugrel 3.75 mg的健康成人，其活性代謝物R-138727的血漿濃度特性和藥物動力學參數如下。
口服20 mg後活性代謝物R-138727血漿濃度-時間變化：第1天


口服3.75 mg後活性代謝物R-138727血漿濃度-時間變化：第7天

																		
活性代謝物R-138727的藥物動力學參數																		
<table><tbody><tr><th>劑量 (mg)</th><th>n</th><th>C_{max} (ng/mL)</th><th>t_{max} (h)</th><th>AUC_{last} (ng·h/mL)</th><th>t_{1/2} (h)</th></tr><tr><td>20 (第1天)</td><td>23</td><td>177.1 ± 96.3</td><td>0.6 ± 0.2</td><td>185.1 ± 66.5</td><td>4.9 ± 5.8</td></tr><tr><td>3.75 (第7天)</td><td>23</td><td>29.2 ± 15.5</td><td>0.6 ± 0.4</td><td>26.3 ± 9.2</td><td>0.9 ± 0.4</td></tr></tbody></table>	劑量 (mg)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	20 (第1天)	23	177.1 ± 96.3	0.6 ± 0.2	185.1 ± 66.5	4.9 ± 5.8	3.75 (第7天)	23	29.2 ± 15.5	0.6 ± 0.4	26.3 ± 9.2	0.9 ± 0.4
劑量 (mg)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)													
20 (第1天)	23	177.1 ± 96.3	0.6 ± 0.2	185.1 ± 66.5	4.9 ± 5.8													
3.75 (第7天)	23	29.2 ± 15.5	0.6 ± 0.4	26.3 ± 9.2	0.9 ± 0.4													

資料呈現方式為平均± SD。

(2) 腎功能不全病患³⁾

單次口服prasugrel 60 mg劑量後，中度腎功能不全(肌酐廓清率= 30 mL/min至50 mL/min)的病患和健康成人受試者，其活性代謝物R-138727的藥物動力學參數未有明顯不同。需接受透析治療之末期腎功能不全的病患，相較於健康成人受試者，其活性代謝物R-138727的曲線下面積(AUC)減少約31%至47%，而最高血中濃度(C_{max})減少約20%至52%。(非日本人資料)

(3) 肝功能不全病患⁴⁾

第1天單次口服prasugrel 60 mg劑量，而後於第2至6天每日一次口服 prasugrel 10 mg劑量後，中度肝功能不全(Child-Pugh分類B級)的病患相較於健康成人受試者，其活性代謝物R-138727的藥物動力學未有明顯不同。(非日本人資料)

(4) 老年病患²⁾

年長病患(年齡≥ 75歲)在治療第1天口服prasugrel 20 mg，而後在第2至7天每日一次使用prasugrel 3.75 mg時，年長病患(年齡≥ 75歲)相較於非年長者，其活性代謝物R-138727的藥物動力學未有不同。

2. 分佈

(參考資料：動物試驗)

大鼠單次口服¹⁴C-prasugrel，在許多組織內的放射性濃度於用藥後1小時達到最高。放射性在胃、小腸、肝、腎和膀胱的濃度高於在血中的濃度。用藥72小時後，甲狀腺和主動脈的放射性濃度比血液高。其他組織內的濃度和血中的濃度相近或較低。放射性在組織內的分佈情形，於重複用藥的第14天達到穩定狀態。

3. 代謝

口服prasugrel hydrochloride會經由人體小腸的羧胺酯酶快速代謝為R-95913，而活性代謝物R-138727是經由小腸和肝臟的細胞色素P450 (CYP)進一步代謝後所形成。體外實驗顯示，主要是由其構構CYP3A和CYP2B6將prasugrel代謝為R-138727。

4. 排泄

單次口服¹⁴C-prasugrel 15 mg的健康男性成人，240小時的放射性累積排泄比率≥ 95%。約68%的放射性是經由尿液排泄，而約27%是經由糞便排泄。(非日本人資料)

5. 食物效應

活性代謝物R-138727的藥物動力學，健康男性成人單次口服prasugrel 20 mg，於空腹狀態相較於飽足狀態用藥，其C_{max}約高出3.3倍，而AUC未發現顯著差異。

6. 藥物交互作用

Prasugrel hydrochloride和ketoconazole (CYP3A4抑制劑)的併用治療，相較於prasugrel hydrochloride的單一藥物治療，其活性代謝物R-138727的C_{max}在起始劑量(60 mg)時約下降46%，而在維持劑量(15 mg)時約下降34%，但AUC_{0-24h}並未受到影響。在起始劑量或維持劑量下，未發現併用ketoconazole會影響血小板凝集(以20 μM ADP誘發)的抑制率。治療前使用rifampicin (CYP3A4誘導劑)，未對R-138727的暴露量造成影響。

Prasugrel 60 mg和lansoprazole (質子幫浦抑制劑)或ranitidine (H2受體拮抗劑)併用時，相較於prasugrel hydrochloride的單一藥物治療，R-138727的C_{max}下降約14%至29%，而AUC並未受到影響。未發現前述併用治療會對於血小板凝集的抑制作用(抑制血小板活化)造成影響。^{5,6)}(非日本人資料)

註：Efient[®]的核准起始劑量為20 mg，維持劑量為每天3.75 mg。

【臨床試驗】

1. CS0747S-B-J301

(1) 急性冠狀動脈症候群(不穩定型心絞痛、非ST段上升之心肌梗塞以及ST段上升之心肌梗塞)⁷⁾

CS0747S-B-J301是執行於日本、多中心、以clopidogrel為活性對照組(active-controlled)、隨機、雙盲、雙虛擬(double dummy)、平行的第3期臨床試驗。試驗包括治療期(起始劑量1天，及維持劑量24至48週)及追蹤期14天。有1385位受試者經隨機分配至兩個治療組(prasugrel hydrochloride組：697位；clopidogrel組：688位)，接受至少一劑試驗藥品治療者有1363位 (prasugrel hydrochloride組：685位；clopidogrel組：678位)。全分析群體 (full analysis set，FAS)定義為經隨機分配且接受至少一劑試驗藥品的受試者。納入FAS受試者，接受>24週治療者為74.6% (1017/1363, prasugrel hydrochloride組：522位[76.2%]；clopidogrel組：495位[73.0%])，接受>48週治療者為23.0% (313/1363, prasugrel hydrochloride組：162位[23.6%]；clopidogrel組：151位[22.3%])。

1385位擬接受PCI的急性冠狀動脈症候群(UA、NSTEMI和STEMI)病患，從開始治療到第24週，主要心血管不良事件(MACE1，包括心血管死亡、非致命心肌梗塞或非致命缺血性中風)的發生率如下表：

擬接受PCI的急性冠狀動脈症候群(UA、NSTEMI和STEMI)病患24週之主要心血管不良事件發生率⁸⁾ (CS0747S-B-J301試驗)

	Prasugrel ^{o)}	Clopidogrel ^{o)}	風險比 (95%信賴區間)
發生率 (件數)	9.3% (64/685)	11.8% (80/678)	0.773 (0.557, 1.074)

- a) 包括心血管死亡、非致命心肌梗塞或非致命缺血性中風的複合指標
b) Prasugrel起始劑量-20 mg，維持劑量每天3.75 mg，每天併用81 - 100 mg aspirin
c) Clopidogrel起始劑量- 300 mg，維持劑量每天75 mg，每天併用81 - 100 mg aspirin

非冠狀動脈繞道手術(CABG)相關的重度或輕度出血發生率，在prasugrel組為5.7% (685受試者中有39位)，在clopidogrel組為4.3% (678受試者中有29位)。出現PCI併發症，在prasugrel組為2.8% (685受試者中有19位)，在clopidogrel組為1.8% (678受試者中有12位)。

非CABG相關的重度、輕度或臨床重要出血發生率，在prasugrel組為9.6% (685受試者中有66位)，在clopidogrel組為9.6% (678受試者中有65位)。Efient[®]停藥後14天內接受CABG的病患，發生重度、輕度或臨床重要出血的人數中，在prasugrel組的10位受試者中有9位，clopidogrel組的9位受試者中有7位。

原則上，除了起始劑量，Efient[®]皆是在餐後使用。

2. H7T-MC-TAAL⁸⁾

H7T-MC-TAAL為執行於日本以外國家的第3期臨床試驗，共有13619位擬接受PCI的急性冠狀動脈症候群(UA、NSTEMI和STEMI)病患納入試驗。主要的心血管不良事件(MACE，包括心血管死亡、非致命心肌梗塞或非致命中風)的發生率如下表：

擬接受PCI的急性冠狀動脈症候群(UA、NSTEMI和STEMI)病患之主要心血管不良事件的發生率⁹⁾ (H7T-MC-TAAL試驗)

	發生率 (件數)	危險比 (95%信賴區間)	P值 ^{d)}
整體ACS病患	Prasugrel ^{b)}	0.812 (0.732, 0.902)	P < 0.001
	Clopidogrel ^{o)}		
UA或 NSTEMI次群體	9.44% (643/6813)	(0.726, 0.927)	P = 0.002
	11.49% (781/6795)		
STEMI次群體	9.30% (469/5044)	0.820	P = 0.019
	11.23% (565/5030)		
STEMI次群體	9.84% (174/1769)	(0.649, 0.968)	P = 0.019
	12.24% (216/1765)		

- a) 心血管死亡、非致命心肌梗塞或非致命中風的複合指標
b) Prasugrel起始劑量- 60 mg，維持劑量每天10 mg (使用6個月至15個月)，每天併用75 - 325 mg aspirin。
c) Clopidogrel起始劑量-300 mg，維持劑量每天75 mg (使用6個月至15個月)，每天併用75 - 325 mg aspirin
d) Gehan-Wilcoxon檢定。首先分析UA/NSTEMI次群體，如果確認prasugrel的較優性，再針對整體ACS病患(含STEMI病患)進行分析。

非CABG相關的重度或輕度出血發生率，在prasugrel組為4.5% (6741位受試者中有303位)，在clopidogrel組為3.4% (6716位受試者中有231位)。接受CABG病患的重度出血發生率，在prasugrel組為11.3% (213位受試者中有24位)，在clopidogrel組為3.6% (224位受試者中有8位)。

註：Efient[®]核准的起始劑量為20 mg，維持劑量為每天3.75 mg。

【藥理學】

1. 作用機制⁹⁻¹²⁾

Prasugrel hydrochloride為一種前驅藥物(prodrug)，在轉換為活性代謝物後，透過選擇性且不可逆結合至血小板的P2Y₁₂ ADP受體，抑制血小板凝集作用。

2. 抗血小板活性^{2, 9, 12, 13)}

在大鼠、狗及猴子的動物實驗中，口服prasugrel會抑制ADP所誘發的血小板凝集作用。

23名健康的成人在第一天接受起始劑量prasugrel 20 mg，隨後接受維持劑量每天3.75 mg，為期6天。血小板凝集的抑制作用在起始劑量1小時後迅速發生。抑制血小板凝集的作用在使用起始劑量後1小時達34%，

在用藥後8小時達52% (最大值)。在使用維持劑量的治療期間，血小板凝集的抑制作用依然維持相似的比率。

3. 抗栓塞活性^{9,13)}

在動靜脈引流血栓形成的大鼠實驗模式以及電刺激誘發動脈血栓形成的大鼠實驗模式中，口服給予prasugrel呈現劑量相關的血栓形成抑制作用。在動靜脈引流血栓形成的大鼠實驗模式中，prasugrel的抗血栓形成作用和aspirin併用時會增加。

4. 對於疾病模型的影響^{12, 14)}

心肌梗塞的大鼠實驗模式中，口服prasugrel hydrochloride會減少心肌梗塞的大小。在血栓性和栓塞性腦梗塞的大鼠實驗模式中，口服prasugrel會減少腦梗塞的大小，而在周邊動脈阻塞疾病的大鼠實驗模式中，會抑制鼠後腿的痛灶惡化。

【活性成分的物理化學性質】

學 名：Prasugrel hydrochloride

化學名稱：

5-[1-(1R,S)-2-Cyclopropyl-1-(2-fluorophenyl)-2-oxoethyl]-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c] pyridin-2-yl acetate monohydrochloride

分子式：C₂₀H₂₆FNO₃S·HCl

分子量：409.90