百無凝膜衣錠 90 毫克
BRILINTATM(ticagrelor)Film-coatedTablets 90 mg

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（包括不穩定型心絞痛、非 ST 段上升型心肌梗塞或 ST 段上升型心肌梗塞）患者之栓塞性心血管事件的發生率。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（13）】。Brilinta 與 Aspirin 併用時，Aspirin 維持劑量應避免每天超過 100 mg【見警語及注意事項（5.2）及臨床研究（13）】。

2 用法用量
Brilinta 治療應該從單一預載劑量（loading dose）180 mg（兩顆 90 mg 錠）開始，然後每次 90 mg，每天 2 次。
給予 Aspirin 預載劑量後（通常是 325 mg），與 Brilinta 併用時，Aspirin 的維持劑量為每天 75-100 mg。
曾接受 clopidogrel 預載劑量的急性冠心症患者，可以開始使用 Brilinta。
Brilinta 可與食物併服或空腹服用。
忘記服用 Brilinta 的患者應按計劃在下次服藥時間服用一顆 90 mg 錠。

2.1 給藥途徑之選擇
無法吞嚥錠劑之患者可將 Brilinta 膜衣錠壓碎後混入水中並立即喝下，杯子應重新裝水並混合殘餘物後立即喝下。該混合藥液亦可透過鼻胃管(CH8 或更大)給藥，並切記給藥後需以水將鼻胃管中殘餘藥物沖入鼻胃管【見臨床藥理學（11.3）】。

3 劑型和規格
Brilinta（ticagrelor）90 mg 為一圓形、雙凸、黃色膜衣錠，一側有上“90”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 的風險較高【見臨床研究（13）】。

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 嚴重肝功能不全
有嚴重肝功能不全的患者禁用 Brilinta，因為可能增加暴露量，而且尚未在這些患者中進行研究。嚴重肝功能不全會增加出血的風險，原因為凝血蛋白合成的減少【見臨床藥理學（11.3）】。

4.4 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【見不良反應（6.2）】。

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。Brilinta 增加所有出血風險（重大出血+輕微出血），程度比 clopidogrel 大一些。可以看到非 CABG 相關出血增加，但 CABG 相關出血則否。致命和危及生命的出血比率未增加【見不良反應（6.1）】。

一般說來，出血的危險因子包括年紀大、出血病史、經皮侵入性手術的性質，以及同時使用增加出血風險的藥物（例如：抗凝劑和纖維蛋白溶解治療、高劑量 Aspirin、和慢性非類固醇抗炎藥[NSAIDS]）。

可能的話，在手術前 5 天停用 Brilinta。對於低血壓和最近做過冠狀動脈造影、經皮冠狀動脈介入治療（PCI）、CABG、或其他外科手術的患者，即使患者沒有任何出血徵兆，仍要懷疑出血的可能。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（5.5）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 100 mg 的 Aspirin 併用會減低 Brilinta 的有效性。所以給予 Aspirin 預載劑量後（通常是 325 mg），與 Brilinta 併用時，Aspirin 維持劑量應為 75-100 mg【見劑量和給藥方法（2）和臨床研究（13）】。

5.3 中度肝功能不全

Brilinta 尚未在中度肝功能不全的患者中進行研究。考慮治療的風險和效益，應注意可能增加 ticagrelor 的暴露量。

5.4 呼吸困難

在 PLATO 試驗中，有 14%使用 Brilinta 治療的患者和 8%服用 clopidogrel 患者通報呼吸困難。呼吸困難的嚴重程度通是輕至中度，在持續治療期間常會緩解，但偶發狀況下仍需停止給藥(0.9%服用 Brilinta 之病患比上 0.1%服用 clopidogrel 之病患)。患者若在使用 Brilinta 治療期間有新發生、長時間或惡化性的呼吸困難，須先排除可能需要治療的潛在疾病，如果確定呼吸困難與 Brilinta 相關，無須特別治療，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。

在一項子研究中，有 199 名來自 PLATO 試驗的患者進行肺功能試驗，不論他們是否通報呼吸困難。治療組之間第一秒吐氣量（FEV_1）無明顯差別。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。

5.5 停用 Brilinta

避免中斷 Brilinta 治療。如果必須暫時停用 Brilinta（例如：為了治療出血或選擇性外科手術[elective surgery]），要儘快重新開始。停用 Brilinta 可能會增加心肌梗塞、支架內血栓和死亡的風險。

5.6 強效 CYP3A 抑制劑

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（11.3）】。

5.7 強效 CYP3A 誘導劑

避免與強效 CYP3A 誘導劑併用，例如 rifampin、~~dexamethasone、~~phenytoin、carbamazepine 和 phenobarbita【見藥物交互作用（7.1）和臨床藥理學（11.3）】。

6 不良反應

6.1 臨床試驗經驗

在仿單其他地方也討論下列不良反應：

・~~仿~~呼吸困難【見警語和注意事項（5.4）】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 10000 名患者中進行評估，包括超過 3000 名患者治療超過 1 年。

出血

PLATO 採用下列出血嚴重性分類：

・重大出血－致命/危及生命。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，需要升壓劑或手術、臨床上明顯的或明顯出血伴隨血紅素減少超過 5g/dL、因出血導致輸血 4 單位以上（全血或紅血球濃厚液（PRBCs））。

・重大出血－其他。下列任何一種：明顯失能（例如眼內出血，永久失明）；臨床上明顯的或明顯出血伴隨 Hb 減少 3g/dL；因出血以致輸血 2-3 單位（全血或 PRBCs）。

・輕微出血。需要醫療介入止血或治療出血（例如鼻出血需要看門診以接受填塞止血）。

・微量出血。其他所有（例如瘀傷、牙齦出血、注射部位滲血等）不需要介入或治療之出血。

圖 1 顯示隨著時間發生的重大出血事件。許多事件是早期的，發生在進行冠狀動脈血管造影、PCI、CABG 和其他手術時，但接下來再使用抗血小板治療期間的風險依然持續。

圖 1、至發生首次 PLATO 定義的‘總體重大’出血事件時間的 Kaplan-Meier 估計值

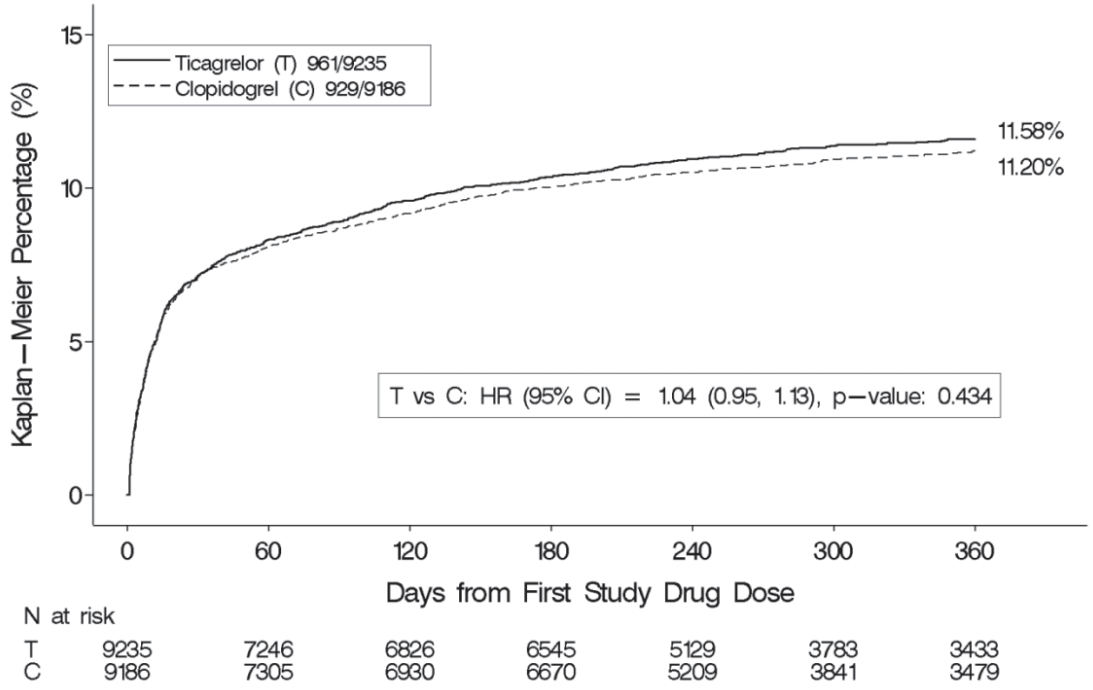


表 1 總結出血的年發生率。約有半數出血事件發生在前 30 天。

表 1、非 CABG 相關出血（KM%）

	Brilinta N=9235	Clopidogrel N=9186
總計（重大+輕微）	8.7	7.0
重大	4.5	3.8
致命/危及生命	2.1	1.9

致命	0.2	0.2
顱內（致命/危及生命）	0.3	0.2

如表 1 所示，Brilinta 伴隨的非 CABG 出血風險比 clopidogrel 高一些。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。表 2 顯示患者的出血百分率。即使發生率非常高，但對 Brilinta 和 clopidogrel 兩組來說非常相似。

表 2、CABG 出血（KM%）

	CABG 患者	
	Brilinta N=770	Clopidogrel N=814
總計（重大）	85.8	86.9
致命/危及生命	48.1	47.9
致命	0.9	1.1

儘管在體外試驗中 Brilinta 的血小板抑制效果比 clopidogrel 更快消失，Brilinta 是一種可逆性結合 $P2Y_{12}$ 抑制劑，但 PLATO 試驗未顯示與 clopidogrel 相比，Brilinta 具有 CABG 相關出血的優勢。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。沒有資料顯示在使用 Brilinta 下，血小板輸血具有止血效果。

停藥

在 PLATO 試驗中因不良反應停用研究藥物的比率為：Brilinta 7.4%，clopidogrel 5.4%。因出血導致永久停用研究藥物的患者，Brilinta 組有 2.3%，clopidogrel 組有 1.0%。因呼吸困難導致永久停用研究藥物的患者，Brilinta 組有 0.9%，clopidogrel 組有 0.1%。

常見不良事件

表 3 顯示在 PLATO 試驗中發生率為 3% 或更高的各種非出血不良事件。由於缺乏安慰劑對照，除了在 Brilinta 較為常見或與藥物藥理作用明顯相關（呼吸困難）的不良事件以外，大多數病例不能確定這些不良事件是否與藥物相關。

表 3、在任何一組至少 3%或更多患者通報非出血不良事件的患者百分率

	Brilinta N=9235	Clopidogrel N=9186
呼吸困難 [a]	13.8	7.8
頭痛	6.5	5.8
咳嗽	4.9	4.6
頭暈	4.5	3.9
噁心	4.3	3.8
心房纖維顫動	4.2	4.6
高血壓	3.8	4.0
非心因性胸痛	3.7	3.3
腹瀉	3.7	3.3
背痛	3.6	3.3
低血壓	3.2	3.3
疲勞	3.2	3.2
胸痛	3.1	3.5

[a] 包括：呼吸困難、活動時呼吸困難、休息時呼吸困難、夜間呼吸困難、夜間陣發性呼吸困難

~~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－過敏反應包括血管性水腫【見禁忌症（4.4）】~~

心搏徐緩

臨床研究曾顯示，Brilinta 會使 Holter 檢測到的慢速心律不整（包括心室停歇）的發生率增加。PLATO 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 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 PLATO 試驗約包含 3000 名患者的 Holter 子研究中，Brilinta 組在急性期發生心室停歇（ventricularpause）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%。

男性女乳症

在 PLATO 試驗中，有 0.23%使用 Brilinta 的男性通報男性女乳症，clopidogrel 組則為 0.05%。
在 PLATO 試驗中，其他性荷爾蒙不良反應（包括性器官惡性腫瘤），兩治療組之間沒有差別。

實驗室異常

血清尿酸：
在 PLATO 試驗中，使用 Brilinta 時血清尿酸濃度從基線增加約 0.6 mg/dL，使用 clopidogrel 時則增加約 0.2 mg/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%）。
血清肌酸酐：
在 PLATO 試驗中，患者血清肌酸酐濃度增加>50%，在 Brilinta 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，兩治療組之間沒有差別。

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－過敏反應包括血管性水腫【見禁忌症（4.4）】

7 藥物交互作用

其他藥物的影響

Ticagrelor 主要由 CYP3A4 代謝，由 CYP3A5 代謝的程度較少。Ticagrelor 亦為 P-醣蛋白（p-glycoprotein,P-gp）的受質。

7.1 CYP3A 抑制劑

避免使用強效 CYP3A 抑制劑（例如：ketoconazole、itraconazole、voriconazole、clarithromycin、nefazodone、ritonavir、saquinavir、nelfinavir、indinavir、atazanavir 和 telithromycin）【見警語和注意事項（5.6）及臨床藥理學（11.3）】。

7.2 CYP3A 誘導劑

避免使用強效 CYP3A 誘導劑（例如：rifampin、~~dexamethasone、~~phenytoin、carbamazepine 和 phenobarbital）【見警語和注意事項（5.7）及臨床藥理學（11.3）】。

7.3 Aspirin
Brilinta 與維持劑量超過 100 mg 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（13）】。

Brilinta 對其他藥物的影響
Ticagrelor 是一種 CYP3A4/5 和 P-醣蛋白轉運子的抑制劑。

7.4 Simvastatin,lovastatin
Brilinta 會使 simvastatin 和 lovastatin 的血清濃度升高，因為這些藥物被 CYP3A4 代謝。Simvastatin 和 lovastatin 的劑量避免大於 40 mg【見臨床藥理學（11.3）】。

7.5 Digoxin
Digoxin：因會抑制 P-醣蛋白轉運子，所以在 Brilinta 治療開始或任何變更時，要監測 digoxin 濃度【見臨床藥理學（11.3）】。

7.6 其他合併治療
Brilinta 可與傳統或低分子量肝素、GPIIb/IIIa 抑制劑、質子幫浦抑制劑、ß-阻斷劑、血管收縮素轉換酶抑制劑和血管收縮素受體阻斷劑同時給藥。

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 ticagrelor20 至 300 mg/kg/day 的劑量。最低劑量按 mg/m^2 計算，大約與 60kg 的人使用 90 mg 每天 2 次的 MRHD 相同。在 300 mg/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。當懷孕的兔子在器官形成期接受 ticagrelor 21 至 63 mg/kg/day 的劑量，胎兒暴露於最高母體劑量 63 mg/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 180 mg/kg/day 劑量。使用 180 mg/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 60 mg/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。

8.2 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，故應考量藥物對母親的重要性來決定是否停止哺乳或停藥。

8.3 兒童使用
目前未在兒童患者中確定 Brilinta 的安全性和有效性。

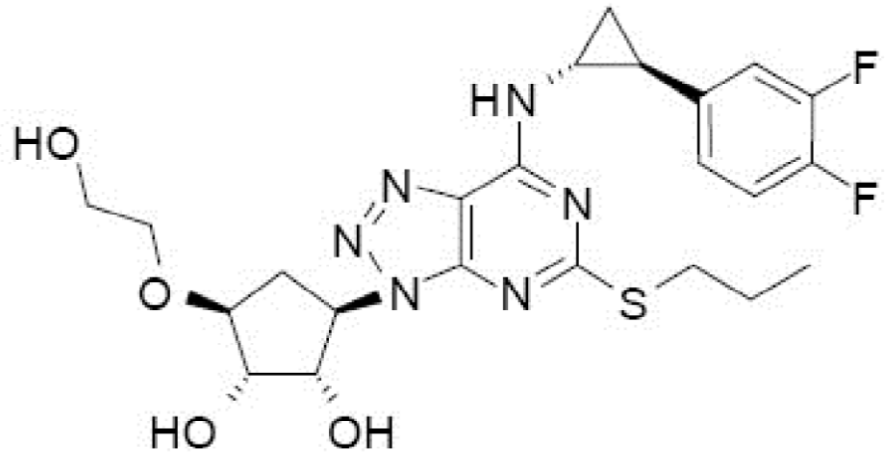
8.4 老年人使用
在 PLATO 試驗中，43%患者≥65 歲，15%患者≥75 歲。兩個治療組和年齡組的出血相對風險相似。在這些患者和較年輕的患者之間觀察到的安全性或有效性無總體差異。雖然這個臨床試驗未確認老年和較年輕患者之間的反應差別，但不能排除有些老年人敏感性更大。

8.5 肝功能不全
Brilinta 未曾在中度或嚴重肝功能不全患者中進行研究。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。因此有嚴重肝功能不全的患者禁用 Brilinta，有中度肝功能不全的患者應慎用，有輕度肝功能不全的患者則無須調整劑量。【見禁忌症（4），警語和注意事項（5.3）及臨床藥理學（11.3）】。

8.6 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（11.3）】。

9 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）。

10 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 10 μg/mL。
Brilinta 口服錠含 ticagrelor 90 mg 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。

11 臨床藥理學
11.1 作用機制
~~Ticagrelor 及其主要代謝物與血小板 $P2Y_{12}$ ADP 受體進行可逆地相互作用，以防止訊息傳導和血小板活化。Ticagrelor 及其活性代謝物大約等效。~~
Brilinta 含 ticagrelor(屬於 cyclopentyltriazolopyrimidines(CPTP)化學類一員)，是一種口服、直接作用、選擇性且可逆的 $P2Y_{12}$ 受體阻斷劑，可防止腺嘌呤核苷二磷酸(adenosine diphosphate, ADP)所調控的 $P2Y_{12}$ 依賴性的血小板活化和凝集。Ticagrelor 不會防止 ADP 結合，但當其和 $P2Y_{12}$ 受體接合時可阻斷 ADP 所誘發的訊息傳導。因為血小板參與動脈粥狀硬

化血栓的發生和進展，抑制血小板的功能似乎可以降低心血管事件(例如死亡、心肌梗塞或中風)發生的風險。
Ticagrelor 藉由抑制 equilibrative nucleoside transporter -1 (ENT-1)可增加局部內生性腺嘌呤核苷(adenosine)。
在健康受試者及急性冠心症病人曾發現 ticagrelor 可以增強以下腺嘌呤核苷誘導效應：血管舒張(增加健康受試者及急性冠心症病人之冠脈血流；頭痛)、血小板功能抑制(體外測量人類全血)及呼吸困難。然而腺嘌呤核苷的增加和臨床結果(例如：罹病率-致死率)之間的關聯尚未明。
Ticagrelor 和其活性代謝物大致上等效。

11.2 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 180 mg 或 clopidogrel 600 mg 之後，如圖 2 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 90 mg 每天 2 次或 clopidogrel 每天 75 mg，在使用 6 週後，同樣是對 20μM ADP 的反應。
如圖 3 所示，投予末次劑量後 ticagrelor 組的平均最大 IPA 為 88%，clopidogrel 組為 62%。圖 3 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 2、單一劑量安慰劑、ticagrelor 180 mg、或 clopidogrel 600 mg 後的平均血小板凝集抑制作用（±SE）

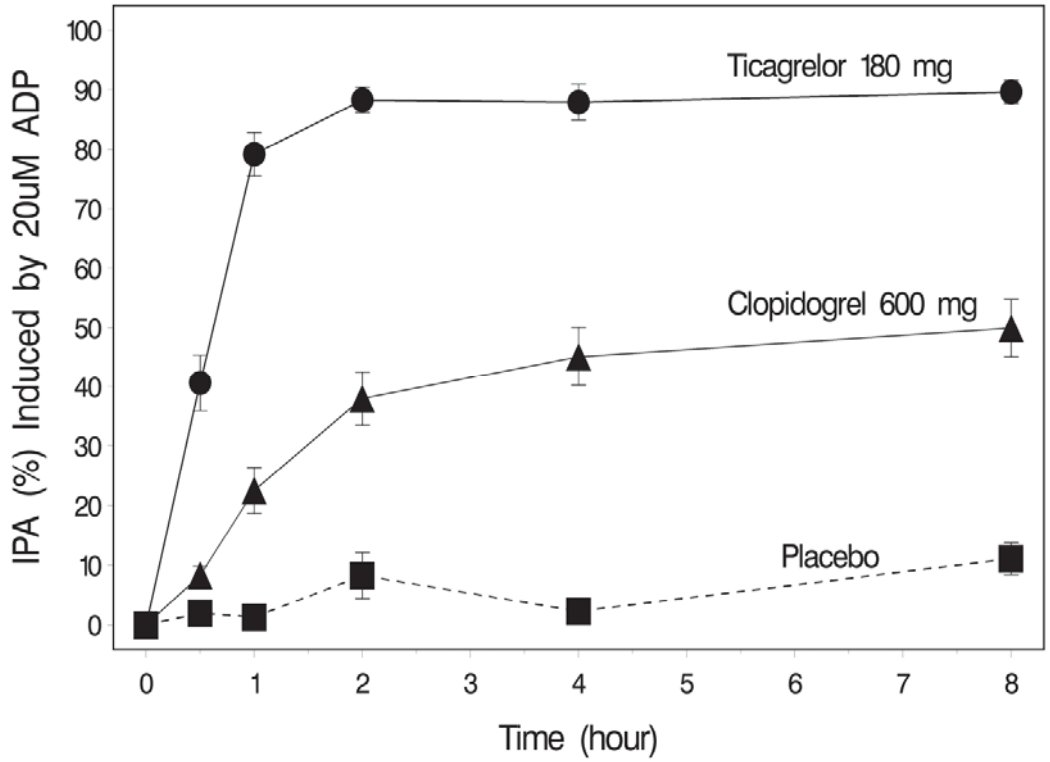
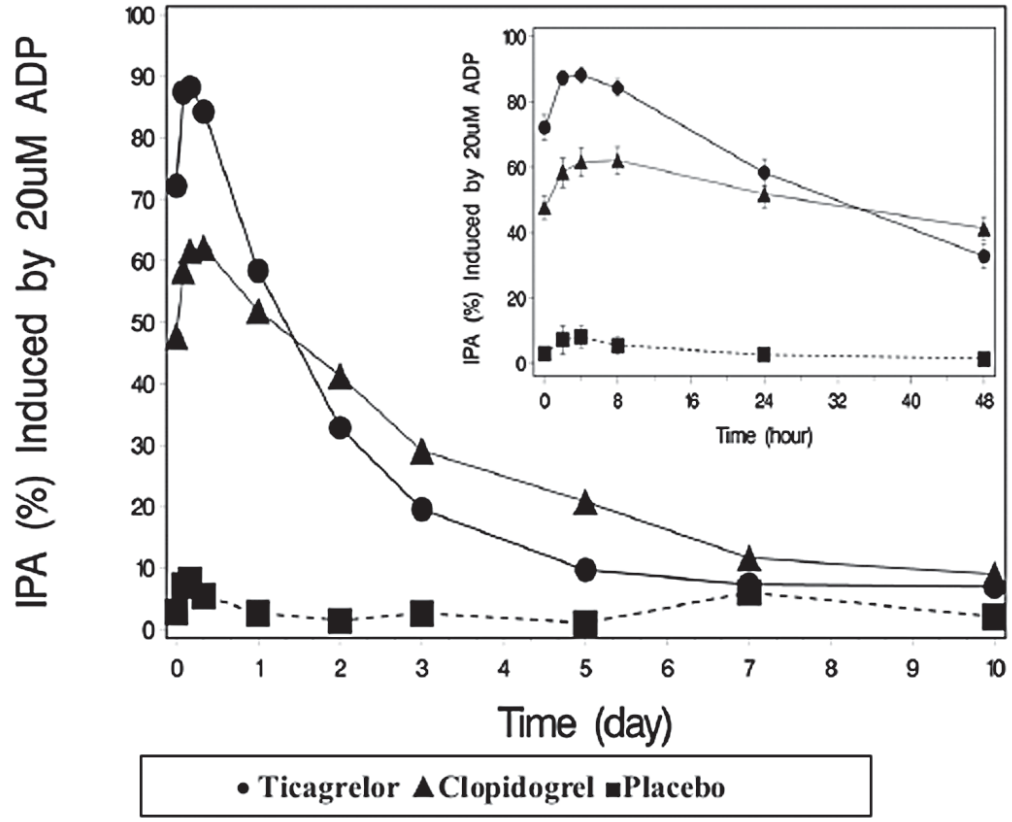


圖 3、 安慰劑、ticagrelor 90 mg 每天 2 次、或 clopidogrel 每天 75 mg 使用 6 週後的平均血小板凝集抑制作用（IPA）



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）】。

11.3 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
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。
BRILINTA 可與食物併服或空腹服用。

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%。

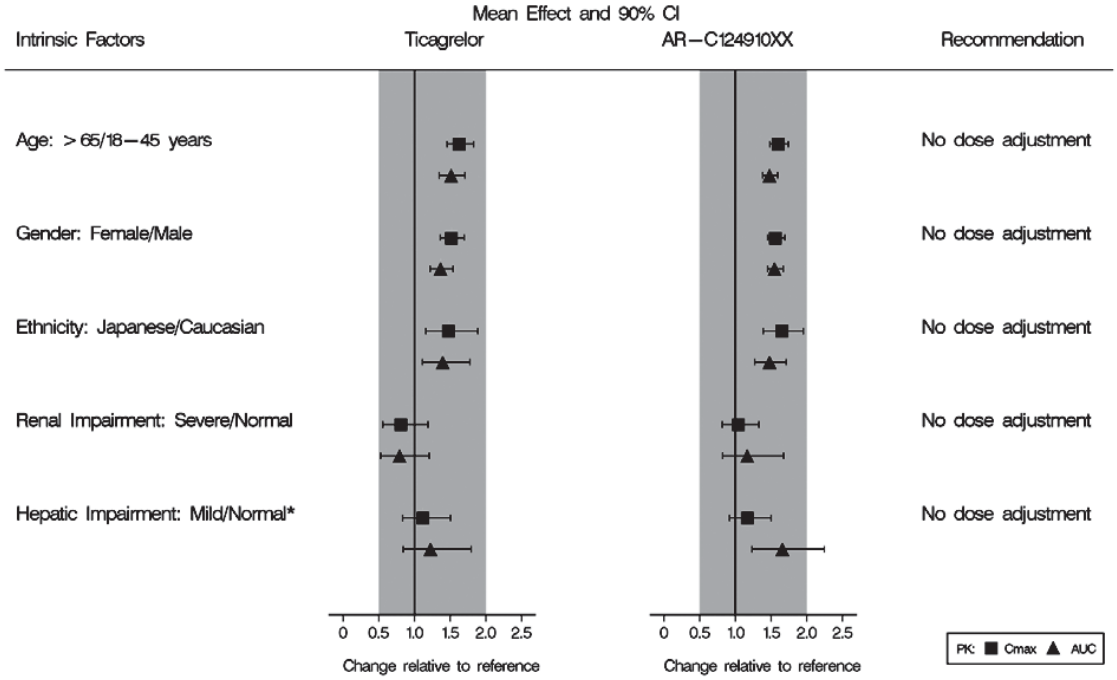
排泄

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（t1/2）約 7 小時，活性代謝物約 9 小時。

特殊族群

圖 4 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 4、內在因子對 ticagrelor 藥動學的影響



*Brilinta 未曾在有中度或嚴重肝功能不全患者中進行研究。

兒童

Ticagrelor 未曾在兒童族群中進行評估【見特殊族群使用（8.4）】。

體重

Ticagrelor 無須按體重調整劑量。

吸煙

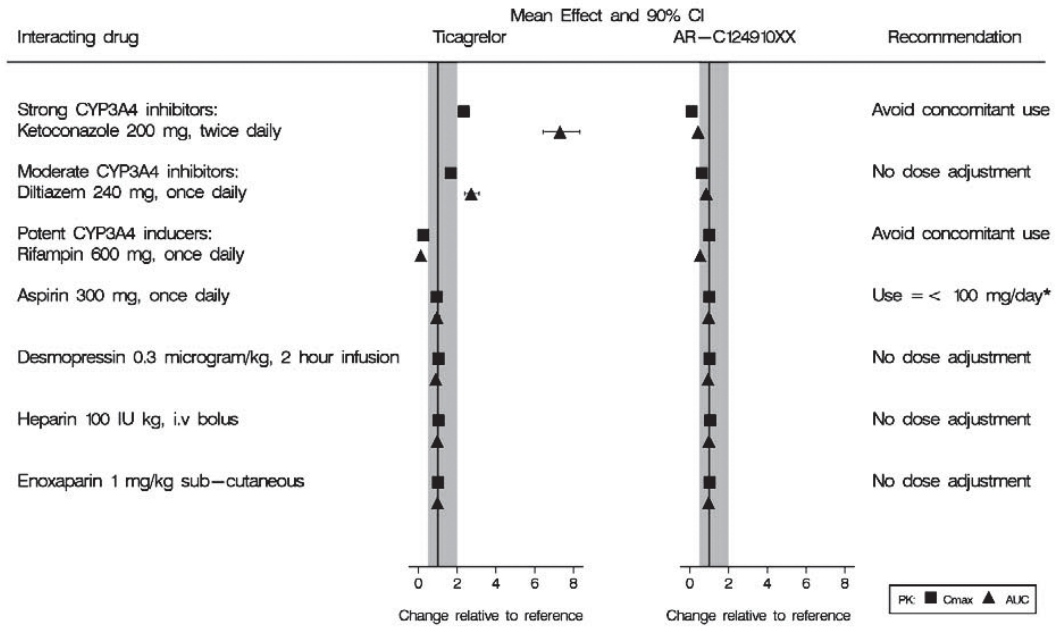
當與非吸煙族群比較，習慣性吸煙會使 ticagrelor 的平均廓清率增加約 22%。無須根據吸煙狀態調整 ticagrelor 劑量。

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主要酵素。圖 5 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 5、同時給藥對 ticagrelor 藥動學的影響

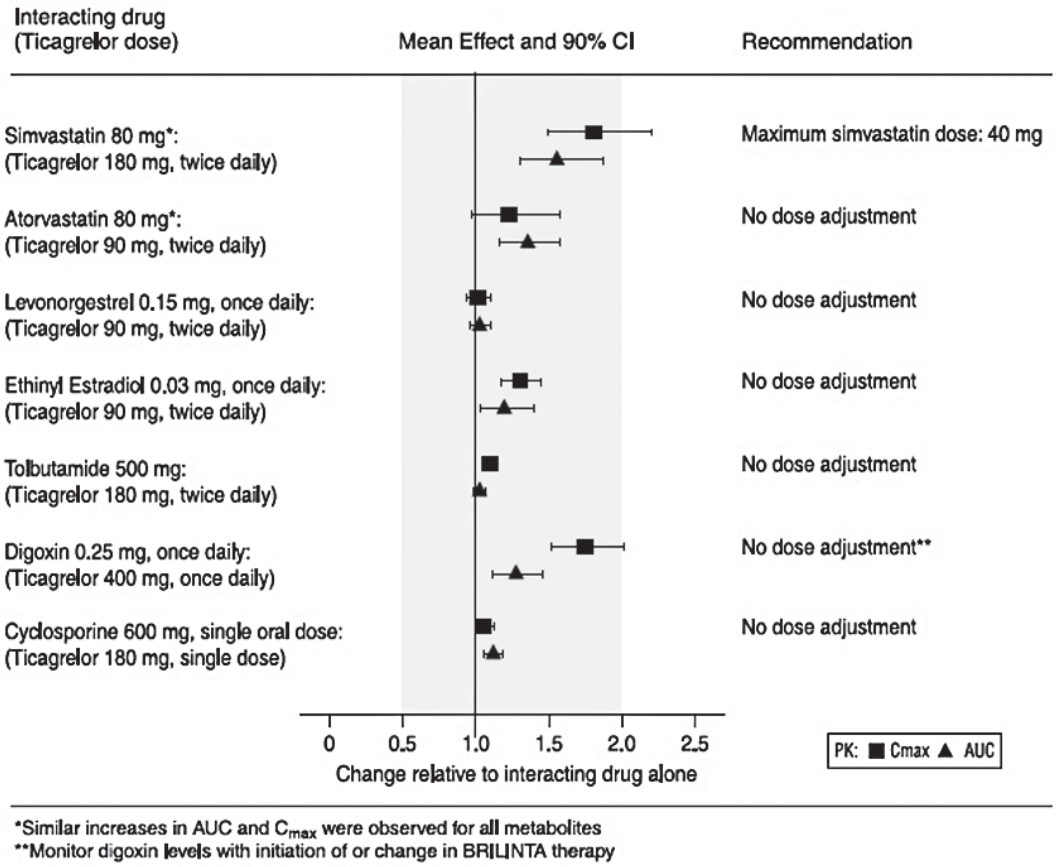


*見用法用量（2）。

<u>Brilinta 對其他藥物的影響</u>

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 6。

圖 6、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 非臨床毒理學

12.1 致癌性、致突變性、生育力損害

<u>致癌性</u>

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

<u>致突變性</u>

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。

<u>生育力受損</u>

Ticagrelor 在劑量達 180 mg/kg/day，或對雌性生育力在劑量達 200 mg/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≥10 mg/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）。

13 臨床研究

對 Brilinta 有效性的臨床證據來自 PLATO 試驗，其為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 clopidogre（IN=9291），這兩種藥均與 Aspirin 和其他標準治療併用。患者接受治療至少 6 個月，最多 12 個月，即使停止使用藥物，仍會追蹤研究指標直到試驗完成。

在胸痛或症狀最近發作開始 24 小時內的患者被隨機指派接受 Brilinta 或 clopidogrel。已使用 clopidogrel 的患者仍可被納入，並被隨機分派至任一治療組。無論使用藥物或侵入性方式治療的急性冠心症的患者，均被隨機分配至任一治療組。Clopidogrel 組受試者，若在隨機分派前未曾接受 clopidogrel 治療，則預載劑量為 clopidogrel 300 mg。進行 PCI 的患者，可由研究者自行決定是否另外接受 300 mg 的 clopidogrel。所有被隨機分派至 Brilinta 組的受試者，都接受預載劑量 180 mg，其後維持劑量 90 mg 每天 2 次。併用 Aspirin 的建議預載劑量是 160-500 mg；Aspirin 的建議每日維持劑量是 75-100 mg，但按照當地判斷，允許使用較高的 Aspirin 維持劑量。
因為 ticagrelor 被 CYP3A 酵素代謝，計畫書建議在兩研究組中將 simvastatin 和 lovastatin 的最大劑量限制為 40 mg。因為出血的風險增加，所以研究排除有以往顱內出血、過去 6 個月內胃腸道出血、或其他使人容易出血之因子的患者。
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。
PLATO 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；主要複合性研究指標中的各成分評估，為次要研究指標。
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 4 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 4、在 PLATO 試驗中出現終點事件的受試者（KM%）

	Brilinta 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[a]				
心血管死亡	4.0	5.1	0.79(0.69,0.91)	0.0013
心肌梗塞[b]	5.8	6.9	0.84(0.75,0.95)	0.0045
中風[b]	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

[a] 在任何時間首次發生指定事件
[b] 包括可能有其他非致命事件或死亡的受試者

Brilinta 與 Clopidogrel 於主要複合性研究指標上的差距，來自於兩種治療對心血管死亡和心肌梗塞的影響不同。心血管死亡和心肌梗塞作為次要研究指標時，皆達到統計顯著；但是對於中風事件的影響上，Brilinta 與 Clopidogrel 相比，兩者並無差異。而對所有原因造成的死亡，Brilinta 相較於 Clopidogrel，亦呈現出達統計顯著上的好處（p=0.0003），風險比為 0.78。
在 PLATO 試驗期間接受 PCI 且置放血管支架的 11,289 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%）（HR0.67，95%CI 0.50-0.91；p=0.0091）。塗藥支架和傳統支架的結果相似。

在總體研究中，Kaplan-Meier 曲線（圖 7）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 7、在 PLATO 試驗中至首次發生心血管死亡、心肌梗塞或中風的時間

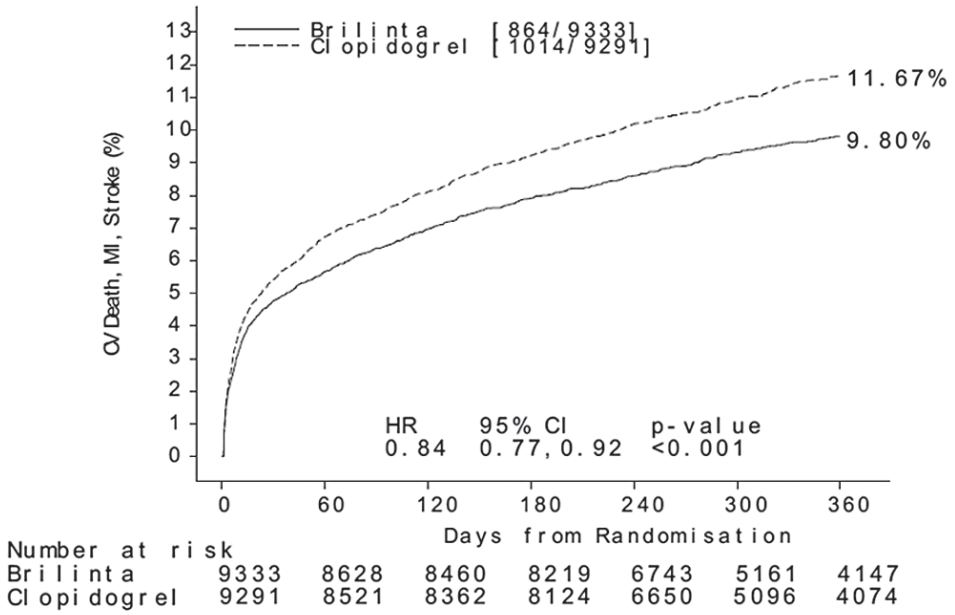
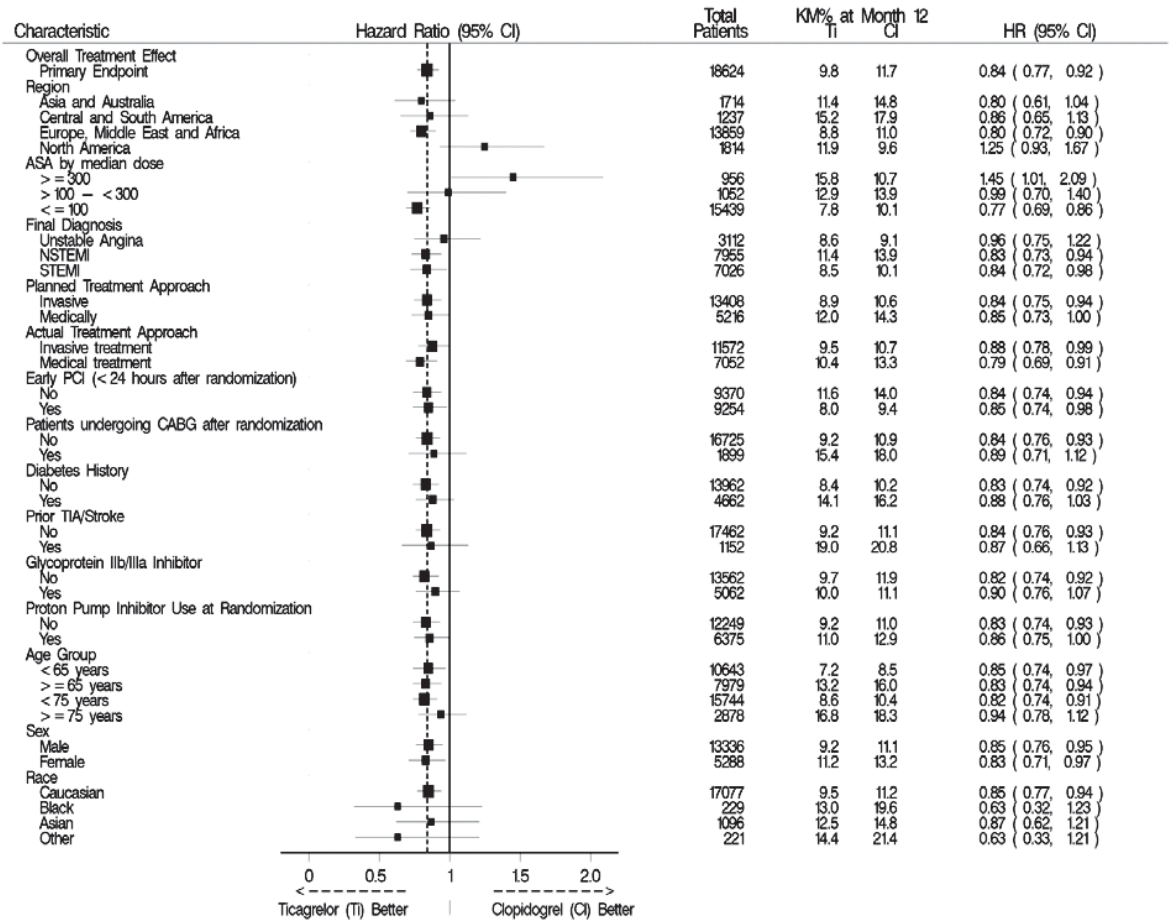


圖 7 顯示 Kaplan-Meier 曲線在 30 天已經分開（RRR12%），並且持續到治療第 12 個月（RRR16%）。

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。其中諸多結果顯示於圖 8。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，但發現有兩個明顯的例外：地區的異質性和 Aspirin 的維持劑量。下面是進一步解釋。

圖 8 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：最終診斷、Aspirin 維持劑量、使用 PCI）。受試者隨機分配時，並無針對最初診斷進行分層，但結果顯示，Brilinta 相較於 Clopidogrel，在不穩定型心絞痛次族群中的效果（隨機分配後決定）似乎比在 NSTEMI 和 STEMI 次族群中的效果小。在圖 8 中也同時顯示，根據最終診斷（STEMI、NSTEMI 和不穩定型心絞痛）進行的次族群分析結果。
圖 8 PLATO 試驗的次族群分析



<u>地區差別</u>

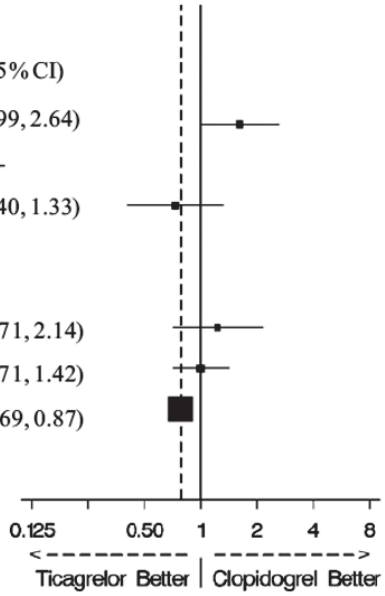
在世界其餘地方與在北美（美國和加拿大）的效果比較結果顯示，在北美的效果較小，在數字上劣於對照組，原因可能為美國次族群所造成。對美國/非美國比較的統計檢定，呈現統計上顯著（p=0.009），而且心血管死亡和非致命性心肌梗塞皆有相同的趨勢。雖然個別結果和 nominalp-values 如同所有次族群分析一樣，需要謹慎解釋，因為它們可能受到機率的影響，然而，在心血管死亡率和非致命性心肌梗塞的差別呈現一致性，因此支持美國次族群的發現可能是可靠的。進一步評估美國和非美國間各種基線和處置差別（包括有意的侵入性 vs.計畫性藥物處置、是否使用 GPIIb/IIIa 抑制劑、使用塗藥支架 vs.傳統支架），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

<u>Aspirin 劑量</u>

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其他地方大不相同，約有 8%非美國研究者使用的 Aspirin 劑量高於 100 mg，約有 2% 使用的劑量高於 300 mg。相較於此，在美國 57%患者接受的劑量高於 100 mg，54%接受的劑量高於 300 mg。當使用低維持劑量（≤100 mg）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 8 按中位 Aspirin 劑量中位數顯示總體結果。表 5 按地區和劑量顯示結果。

表 5、PLATO 試驗：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

		Ticagrelor		Clopidogrel		
Region	ASA Dose (mg)	N	Events	N	Events	HR (95% CI)
US	>=300	324	40	352	27	1.62 (0.99, 2.64)
	>100-<300	22	2	16	2	-
	<=100	284	19	263	24	0.73 (0.40, 1.33)
Non-US	>=300	140	28	140	23	1.23 (0.71, 2.14)
	>100-<300	503	62	511	63	1.00 (0.71, 1.42)
	<=100	7449	546	7443	699	0.78 (0.69, 0.87)



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 100 mg 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。

藥物基因學

在 PLATO 試驗的一項基因學子研究中（n=10,285），BRILINTA 與 clopidogrel 相比，對血栓事件和出血的影響不受 CYP2C19 基因型影響。

14 包裝/貯存和處理

BRILINTA（ticagrelor）90 mg 為一圓形、雙凸、黃色膜衣錠，一側有上“90”下“T”之標記。

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：

2015~~2014~~年 7~~4~~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：23782390
BRILINTA is a trademark of the AstraZeneca group of companies