



百無凝膜衣錠 90 毫克

BRILINTA Film-coated Tablets 90 mg

衛署藥輸字 第 025691 號

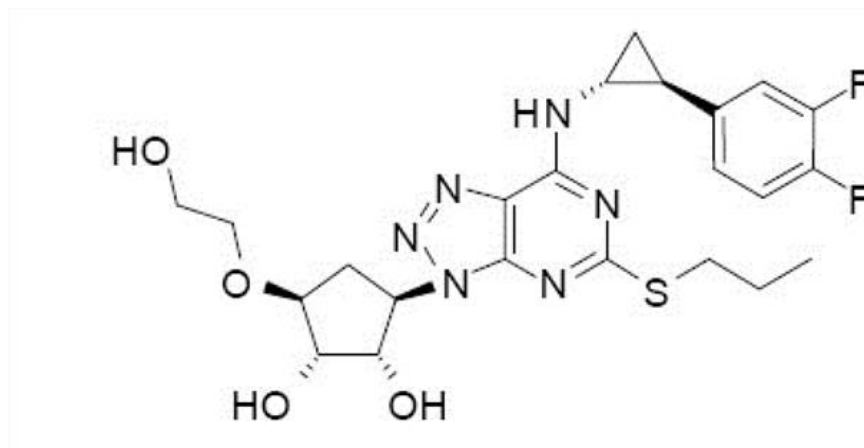
須由醫師處方使用

版本日期 2024-10-18

1 性狀

1.1 有效成分及含量

BRILINTA含有ticagrelor，一種cyclopentyltriazolopyrimidine，是由P2Y₁₂ 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C₂₃H₂₈F₂N₆O₄S，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。

1.2 賦形劑

BRILINTA 90毫克口服錠含ticagrelor 90 mg和以下成分：甘露醇、磷酸氫鈣、羧甲基澱粉鈉、羧丙基纖維素、硬脂酸鎂、羧丙基甲基纖維素、二氧化鈦、滑石粉、聚乙二醇400、黃色氧化鐵。

1.3 劑型

膜衣錠。

1.4 藥品外觀

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。

2 適應症

2.1 急性冠心症或心肌梗塞病史

BRILINTA與Aspirin併用，可減少急性冠心症 (ACS) 病人或有心肌梗塞 (MI) 病史合併有高風險發生動脈血栓事件病人之栓塞性心血管 (CV) 事件的發生率。對於ACS病人的治療，與Clopidogrel相比，BRILINTA可以降低心血管死亡、心肌梗塞風險，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風險【見臨床試驗資料】

(12.1)】。

2.2 急性缺血性腦中風或暫時性腦缺血 (TIA)

BRILINTA與Aspirin併用，適用於降低急性缺血性腦中風 (NIHSS分數 ≤ 5) 或高風險暫時性腦缺血 (TIA) 病人之中風風險【見臨床試驗資料 (12.2)】。

說明：

開始治療前，宜考量個別病人中風之風險及出血風險，使BRILINTA與Aspirin併用治療的預期效益大於潛在風險。臨床試驗中，相較於Aspirin單獨療法，BRILINTA與Aspirin併用治療中風之風險降低，而嚴重（含致死）出血風險升高。臨床試驗篩選條件詳見【臨床試驗資料 (12.2)】。

3 用法及用量

3.1 用法用量

BRILINTA與Aspirin併用時，Aspirin之每日維持劑量不可超過100 mg。

劑量

急性冠心症

BRILINTA的預載劑量 (loading dose) 為單劑180 mg (兩顆90mg錠劑)，接著每次90 mg，每日兩次，建議治療持續12個月，除非臨床上有需要停藥。

使用BRILINTA加上Aspirin每日維持劑量75-100 mg【見警語/注意事項 (5.1) 和臨床試驗資料 (12)】。

對於曾接受經皮冠狀動脈介入治療 (PCI) 且出血風險增加的ACS病人，可考慮在3個月後停用Aspirin。在這種情況下，BRILINTA作為單一抗血小板治療應持續9個月【見警語/注意事項 (5.1)】。

心肌梗塞病史

BRILINTA 60 mg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病人，需要延長治療時使用。具高風險動脈血栓事件的ACS病人，使用BRILINTA 90 mg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 60 mg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。

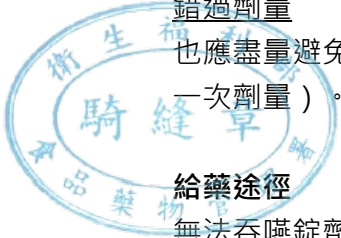
急性缺血性腦中風或暫時性腦缺血 (TIA)

BRILINTA與Aspirin併用治療：開始治療時，BRILINTA的預載劑量為單次口服180 mg，後續則每日兩次、每次口服90 mg持續30天，療效在療程初期顯現；Aspirin的預載劑量為單次口服300至325 mg，後續則每日一次，每次口服75-100 mg【見警語/注意事項 (5.1) 和臨床試驗資料 (12.2)】。

說明：

臨床試驗中，相較於Aspirin單獨療法，BRILINTA與Aspirin併用治療在前10天呈現療效並持續30天，推測較短之療程可能有相似療效並降低出血風險（但未有臨床試驗證實）。在BRILINTA與Aspirin併用治療結束時，須接續評估使用適當之抗血栓藥物 (antithrombotic agent) 作為缺血性腦中風之次級預防【見臨床試驗資料 (12.2)】。

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小時給與。



錯過劑量

也應盡量避免錯過服藥。如果病人錯過一劑BRILINTA，應於下次服藥時間僅服用一顆錠劑（即下一次劑量）。

給藥途徑

無法吞嚥錠劑之病人可將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【見藥物動力學特性 (11)】。

3.3 特殊族群用法用量

小兒

目前尚未確立18歲以下兒童使用ticagrelor的安全性及療效【見小兒 (6.4)】。

老年人

老年人無需調整劑量。

肝功能不全

Ticagrelor目前尚未在重度肝功能不全病人進行試驗，因此這些病人禁止使用。中度肝功能不全病人只有有限資訊。未建議調整劑量，但使用ticagrelor時應特別謹慎。輕度肝功能不全病人不需要調整劑量。

腎功能不全

腎功能不全病人不需要調整劑量。

4 禁忌

4.1 顱內出血病史

有顱內出血病史 (ICH) 的病人禁用BRILINTA，因為此族群復發ICH的風險高【見臨床試驗資料 (12.1)】。

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）的病人禁用BRILINTA【見警語/注意事項 (5.1) 和臨床重要副作用/不良反應 (8.1)】。

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病人禁止使用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病人中進行研究【見藥物動力學特性 (11)】。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

出血風險

抑制血小板功能的藥物（包括BRILINTA）會增加出血風險，包括嚴重、致命的出血。BRILINTA不可使用於活動性病理性出血或顱內出血病史者【見禁忌 (4)、警語/注意事項 (5.1) 及不良反應 (8.1)】。



在兩項隨機對照試驗 (TICO 和TWILIGHT) 中，對於曾接受PCI及塗藥支架治療的ACS 病人，在BRILINTA和aspirin雙重抗血小板治療 (DAPT) 3個月後停用aspirin並繼續使用BRILINTA作為單一抗血小板治療 (SAPT) 分別進行9個月和12個月，其相較於繼續使用DAPT，結果顯示可降低出血風險，且未觀察到重大不良心血管事件 (MACE) 風險增加。對於出血風險增加的病人，於3個月後停用aspirin並繼續使用BRILINTA作為單一抗血小板治療9個月的決定應基於對出血風險與血栓事件風險考量的臨床判斷【見用法用量 (3.1)】。

急性缺血性腦中風或暫時性腦缺血 (TIA) 之病人

NIHSS分數 > 5之病人以及接受血栓溶解治療 (thrombolysis) 之病人被排除在THALES試驗之外，且不建議這類病人使用BRILINTA。

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/注意事項 (5.1) 及臨床重要副作用/不良反應 (8.1)】。

治療ACS病人時併用之Aspirin每日維持劑量

在治療ACS病人時，BRILINTA與每日維持劑量超過100 mg的Aspirin併用會減低BRILINTA的有效性。在這類病人中，給與Aspirin預載劑量後，與BRILINTA併用時，除非有特殊禁忌，Aspirin每日維持劑量應為75-100 mg【見用法用量 (3) 和臨床試驗資料 (12.1)】。

呼吸困難 (Dyspnea)

在臨床試驗中，約有14%使用BRILINTA治療的病人出現呼吸困難。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%的病人停藥；在PEGASUS試驗中，BRILINTA 60 mg組有4.3%，單用Aspirin組有0.7%的病人停藥；而在THALES試驗中，BRILINTA組有1.0%的病人停藥。

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。

如果病人有新發生、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。若病人發生難以承受之呼吸困難時，應考慮停止投與BRILINTA並採取其他抗血小板藥物。

ACS病人停用BRILINTA之考量

ACS之病人如停用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。

緩脈型心律不整 (Bradyarrhythmias)

BRILINTA會造成心室停歇 (ventricular pause)【見臨床重要副作用/不良反應 (8.1)】。

BRILINTA臨床試驗排除有病竇症候群、二或三度心臟房室傳導阻滯 (atrioventricular block, AV block)、或心搏徐緩相關昏厥且未使用心律調節器保護的病人，且這些病人可能有較高的風險發生ticagrelor相關的緩脈型心律不整。

使用BRILINTA之病人曾在上市後被報導發生緩脈型心律不整 (包括心臟房室傳導阻滯)【見臨床重要副作用/不良反應 (8.1)】。主要發生於ACS病人，心因性缺血和併用藥物減少心跳或影響心臟傳導等潛在干擾因素所致。治療調整前應先評估病人的臨床狀況和合併治療等潛在原因。

肝功能不全

Ticagrelor目前尚未在重度肝功能不全病人進行試驗，因此這些病人禁止使用。中度肝功能不全病人只有有限資訊。未建議調整劑量，但使用ticagrelor時應特別謹慎。輕度肝功能不全病人不需要調整劑量。

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【見交互作用 (7) 和藥物動力學特性 (11)】。

血栓性血小板低下性紫斑症 (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, TTP)

有極少數案例使用ticagrelor時出現血栓性血小板低下性紫斑症TTP。其特徵是有神經系統異常、腎功能不全或發燒症狀的血小板減少與微血管病變溶血性貧血。TTP具有潛在致命危機須立即進行包括血漿分離術等治療。

以血小板功能干擾試驗診斷肝素引起血小板低下症 (Heparin-Induced Thrombocytopenia, HIT)

用以診斷HIT的肝素誘導血小板活化試驗中，在肝素存在之情況下，病人血清中的抗血小板因子4/肝素抗體活化了健康捐血者的血小板。

HIT血小板功能試驗（包括但不限於HIPA試驗）的偽陰性結果出現在服用ticagrelor的病人。係因試驗中健康捐血者血小板上的P2Y₁₂受體被病人血清/血漿中的ticagrelor所抑制。與ticagrelor合併治療時，執行HIT血小板功能試驗時須告知。

對於已產生HIT之病人，持續以ticagrelor治療需進行風險利益評估，應考慮抗凝血劑及ticagrelor合併治療所導致HIT血栓形成前狀態和出血風險之增加。

中樞神經性睡眠呼吸中止症 (Central Sleep Apnea)

使用BRILINTA之病人在上市後被報導發生中樞神經性睡眠呼吸中止症，包含陳-施氏呼吸 (Cheyne-Stokes respiration)。如有中樞神經性睡眠呼吸中止症之疑慮，應考量進一步臨床評估。

6 特殊族群注意事項**6.1 懷孕****風險摘要**

從使用BRILINTA懷孕婦女個案報告可獲取的數據，並未發現有重大出生缺陷、流產、對母親或胎兒有副作用等與藥物有關的風險。懷孕大鼠及懷孕兔子在器官形成期間，接受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ticagrelor，會造成子代的結構性異常。當大鼠在妊娠後期和哺乳期接受約為10倍MRHD劑量ticagrelor，觀察到幼畜死亡和對幼畜生長的影響【見數據】。

對特定群體的重大出生缺陷及流產所預估的潛在風險是未知的。所有懷孕都有其出生缺陷、流產或其他負面結果的潛在風險。在美國一般族群中，在臨床上確定懷孕的重大出生缺陷及流產之預估潛在風險，分別為2至4%及15至20%。

數據

動物數據

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300 mg/kg/day的劑量。20 mg/kg/day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。在中等劑量100mg/kg/day（按 mg/m^2 計算，為MRHD的5.5倍），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）。給與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。

6.2 哺乳

風險摘要

未有資料指出ticagrelor或其代謝物是否存在於人乳、對哺育中嬰兒或乳汁製造的影響。

Ticagrelor及其代謝物存在於大鼠乳汁中的濃度比母體血液濃度高。當一個藥品存在於動物乳汁中，該藥品亦可能存在於人乳中。在BRILINTA治療期間不建議哺乳。

6.4 小兒

目前未在兒童病人中確定BRILINTA的安全性和有效性。

在一項充分、對照良好的試驗中，101名年齡2至<18歲病人以BRILINTA進行治療，未能證明其有效性，以降低鐮形血球貧血症之血管閉塞性危象的發生率。

6.5 老年人

在PLATO試驗、PEGASUS試驗和THALES試驗中，約有半數病人係 ≥ 65 歲，約15%病人 ≥ 75 歲。在老年病人和較年輕的病人之間觀察到的安全性或有效性無總體差異。

6.6 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病人禁止使用BRILINTA。BRILINTA在中度肝功能不全病人中的使用經驗有限；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病人則無須調整劑量。【見警語/注意事項 (5.1) 及藥物動力學特性 (11)】。

6.7 腎功能不全

腎功能不全病人無須調整劑量。【見藥物動力學特性 (11)】。

接受透析的末期腎臟病病人

證實BRILINTA療效及安全性的臨床試驗並未納入接受透析的末期腎臟病 (ESRD) 病人。間歇性血液透析的ESRD病人，相較於腎功能正常之病人，ticagrelor與其代謝物的血中濃度以及血小板抑制功能，並未有臨床上顯著性差異【見藥物動力學特性 (11)】。未知是否可由藥物血中濃度推估BRILINTA用於ESRD病人的療效和安全性是否與在PLATO、PEGASUS、THEMIS和THALES試驗中觀察到的相似。

7 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）【見藥物動力學特性 (11)】。

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）【見藥物動力學特性 (11)】。

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/注意事項 (5.1) 及臨床試驗資料 (12.1)】。

7.4 Opioids

如同其他口服P2Y₁₂抑制劑，與opioid類作用劑併用會延遲或減低ticagrelor及其活性代謝物的吸收，推測可能係因緩慢的胃部排空【見藥物動力學特性 (11)】。如需與morphine或其他鴉片類作用劑併用，可考慮使用非口服抗血小板劑於急性冠心症之病人。

7.5 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40 mg【見藥物動力學特性 (11)】。

7.6 Digoxin

BRILINTA會抑制P-糖蛋白轉運子，所以在BRILINTA治療開始或變更時，要監測digoxin濃度【見藥物動力學特性 (11)】。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/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/注意事項 (5.1)】
- 呼吸困難【見警語/注意事項 (5.1)】

8.2 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58,000名病人中進行評估。

PLATO試驗中的出血（減少急性冠心症病人發生血栓事件的風險）

圖1是至發生首次非冠狀動脈繞道手術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）

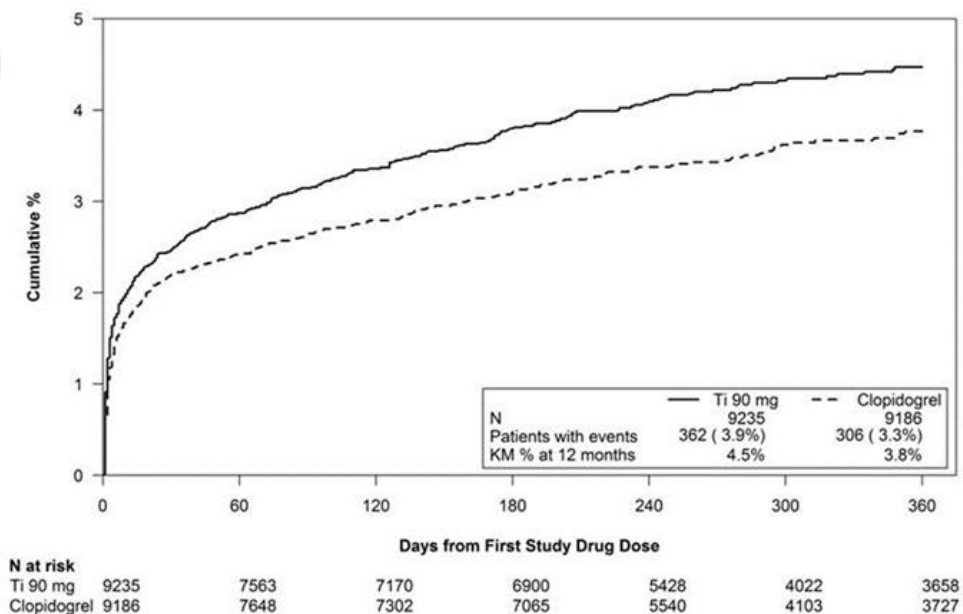
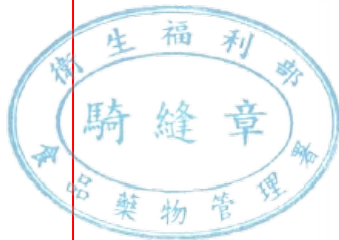


表1和表2總結PLATO試驗中出血的頻率。約有半數非CABG重大出血事件發生在前30天。

表1、非CABG相關出血 (PLATO試驗)

	BRILINTA* N=9235	Clopidogrel N=9186
	發生事件的病人n (%)	發生事件的病人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3 g/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5 g/dL（或血比容 (Hct) 至少降低15%）；因出血導致輸血4單位或以上。

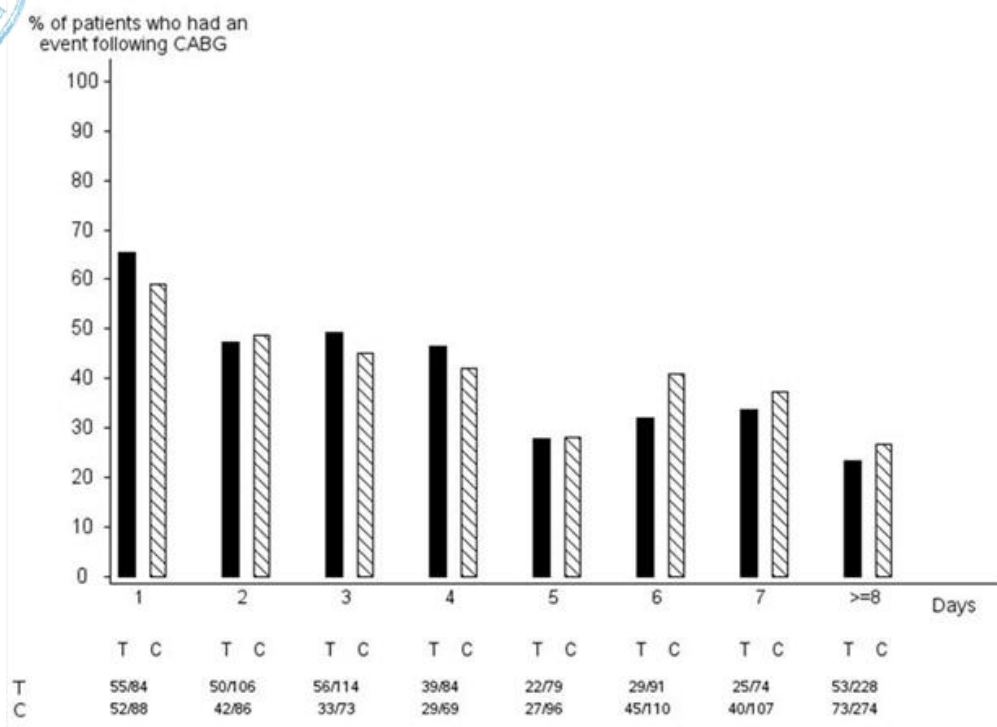
致命的出血：在7天內直接致死的出血事件。

* 90 mg 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名病人進行CABG手術。圖2和表2顯示這些病人的出血百分率。

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軸是從投與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
	發生事件的病人 n (%)	發生事件的病人 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3 g/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5 g/dL (或血比容 (Hct) 至少降低15%) ；因出血導致輸血4單位或以上。

* 90 mg 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治療的病人有75%發生重大出血，而使用clopidogrel的病人有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%或更多病人通報，並且BRILINTA組較常通報之非出血不良反應的病人百分率 (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

* 90 mg BID (每天2次，每次90毫克)

PEGASUS試驗中的出血 (有心肌梗塞病史病人的二級預防)

在PEGASUS試驗中出血事件的總體結果列於表4。

表4、出血事件 (PEGASUS試驗)

	BRILINTA* + Aspirin N=6958		單用Aspirin N=6996	
	發生事件的病人n (%)	事件 / 100病人年	發生事件的病人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 ≥ 5 g/dL，或血比容 (Hct) 降低 $\geq 15\%$ 。

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3-5 g/dL。

* 60 mg BID (每天2次，每次60毫克)

BRILINTA 60 mg的出血概況與單用aspirin相比，以TIMI (Thrombolysis in Myocardial

Infarction) 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試驗中的其他不良反應

表5列出在PEGASUS試驗中發生比率在3%以上的不良反應。

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

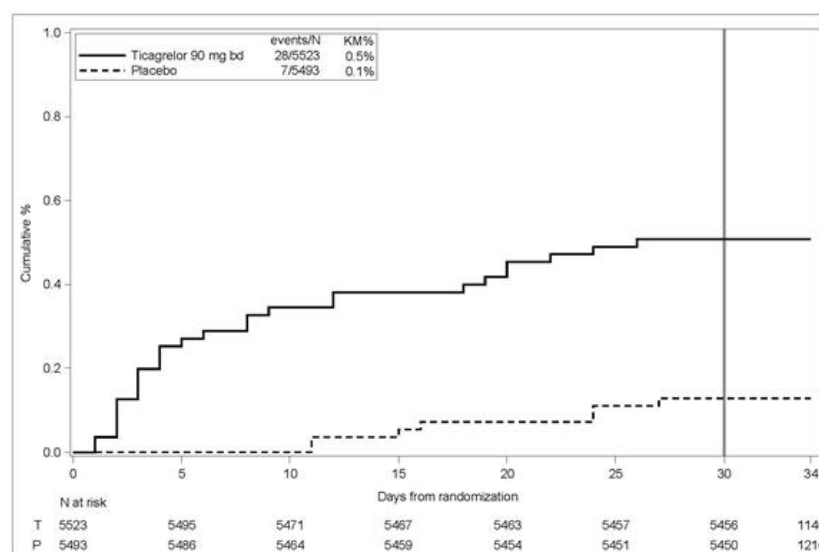
	BRILINTA* + Aspirin N=6958	單用Aspirin N=6996
呼吸困難	14.2	5.5
頭暈	4.5	4.1
腹瀉	3.3	2.5

* 60 mg BID (每天2次，每次60毫克)

THALES試驗中的出血 (急性缺血性腦中風或暫時性腦缺血病人)

GUSTO 嚴重出血事件累積發生率時程Kaplan-Meier曲線如圖3。

圖3、GUSTO嚴重出血事件累積發生率時程



KM%：第30天Kaplan-Meier百分比；T = Ticagrelor合併Aspirin治療組；P = 安慰劑合併Aspirin治療組；N = 病人數

GUSTO嚴重出血包括下列任何一項：致命出血、顱內出血（排除缺血性腦梗塞的無症狀出血轉換 (hemorrhagic transformation)），且排除僅在梯度回波核磁共振造影上可觀察到的微量出血 < 10 mm）、造成血流動力學不穩定而需要介入治療的出血（例如：收縮壓 < 90 mmHg而需要輸血

或補充輸液、或血管收縮劑/強心劑支持、或手術介入治療)。

THALES試驗中顱內出血和致命出血：整體而言，BRILINTA + Aspirin治療組有21件顱內出血(ICH)，安慰劑 + Aspirin對照組有6件ICH。BRILINTA + Aspirin治療組有11件致命出血，安慰劑 + Aspirin對照組則有2件致命出血，幾乎所有的致命出血事件都是顱內出血(ICH)。

心搏徐緩

在PLATO試驗包含約3000名病人的Holter子研究中，BRILINTA組在急性期發生心室停歇(ventricular pause)的病人(6.0%)比clopidogrel組(3.5%)多，1個月後發生率分別是2.2%和1.6%。PLATO、PEGASUS和THALES試驗排除心搏徐緩事件風險增加的病人(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病人)。在PLATO試驗中，BRILINTA 90 mg組和clopidogrel組各有1.7%和1.5%病人通報昏厥、接近昏厥(pre-syncope)和意識喪失。在PEGASUS試驗中，BRILINTA 60 mg組和單用aspirin組各有1.2%和0.9%病人通報昏厥。

實驗室異常

血清尿酸：

在PLATO試驗中，使用BRILINTA 90 mg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%)。

在PEGASUS試驗中，使用BRILINTA 60 mg時血清尿酸濃度從基線增加約0.2 mg/dL，單用aspirin時則未見增加。BRILINTA組發生痛風的病人比單用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，病人有血清肌酸酐濃度增加 > 50%者，在BRILINTA 90 mg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病人亦然。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試驗中，病人有血清肌酸酐濃度增加 > 50%者，在BRILINTA 60 mg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。

8.3 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，病人總數不詳，通常難以確切評估這些不良反應的頻率或確立與用藥暴露的因果關係。

血液與淋巴系統異常：血栓性血小板低下性紫斑症(TTP)【見警語/注意事項(5.1)】

心臟異常：心搏徐緩和房室傳導阻滯【見警語/注意事項(5.1)】

免疫系統異常：過敏性反應包括血管性水腫【見禁忌(4)】

皮膚與皮下組織異常：紅斑

呼吸系統異常：中樞神經性睡眠呼吸中止症，包含陳-施氏呼吸(Cheyne-Stokes respiration)【見警語/注意事項(5.1)】

9 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。在健康受試者中輸注血小板並不會反轉BRILINTA的抗血小板作用，對出血之病人未必有臨床效益。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 藥理特性

10.1 作用機轉

Ticagrelor及其主要代謝物可逆的與血小板P2Y₁₂ 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。

10.2 藥效藥理特性

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天即給與起始劑量ticagrelor 180 mg或clopidogrel 600 mg之後，如圖4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與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5所示，投與末次劑量後ticagrelor組的平均最大IPA為88%，clopidogrel組為62%。圖5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的病人，其IPA仍維持與使用clopidogrel治療病人的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4、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)

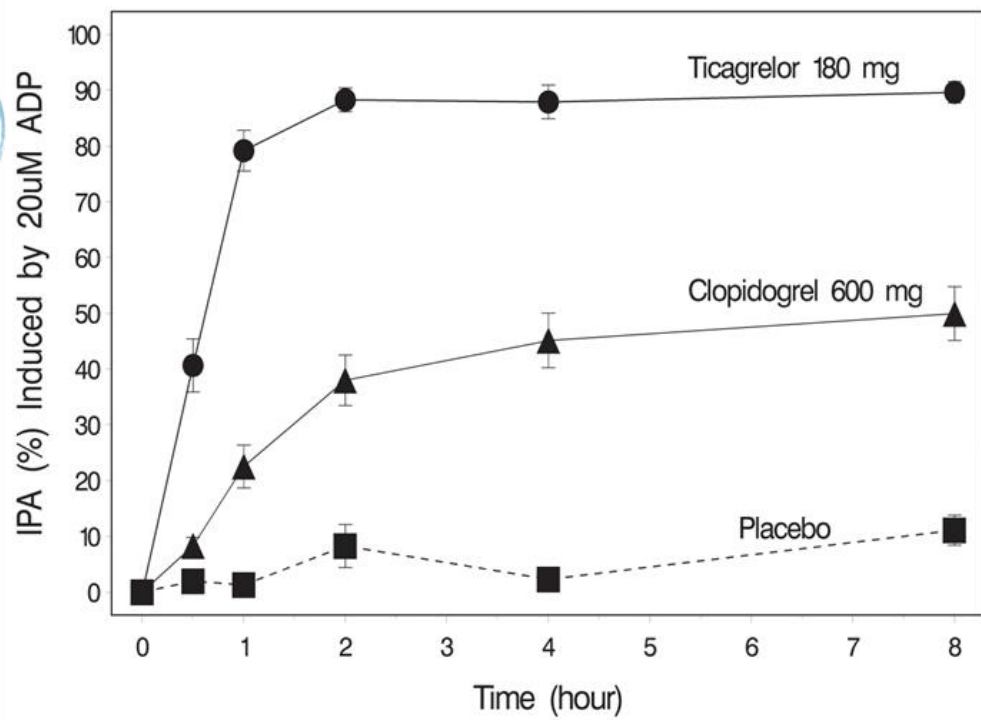
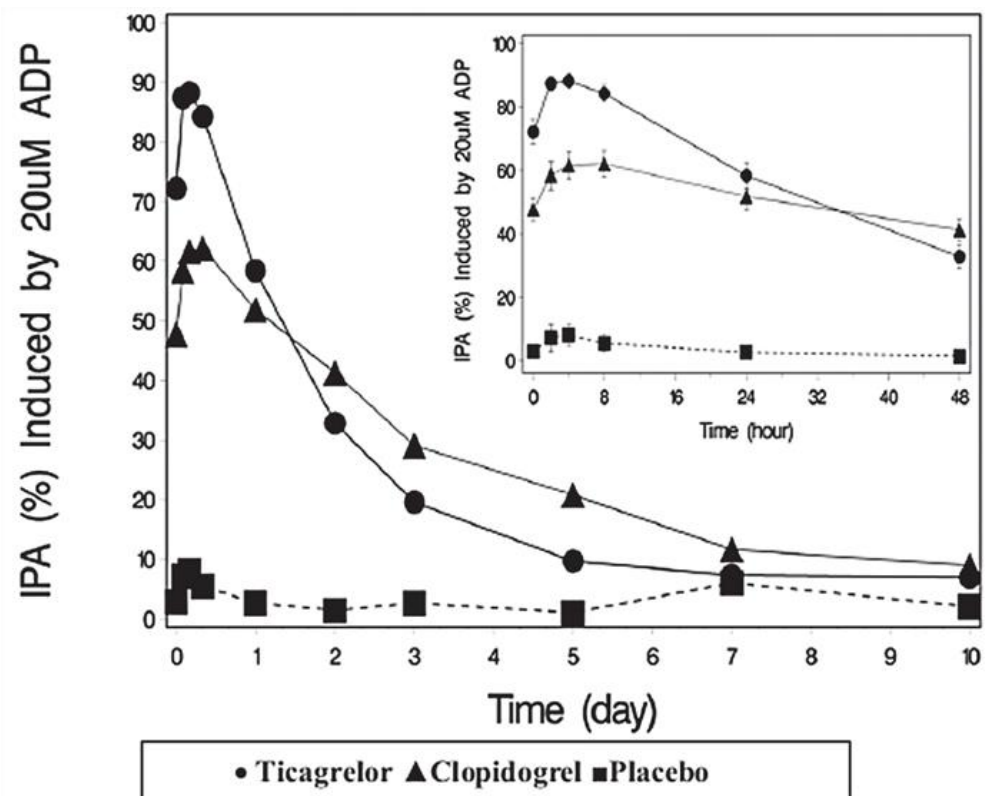


圖5、安慰劑、ticagrelor 90 mg每天2次或clopidogrel每天75 mg使用6週後的平均血小板凝集抑制作用 (IPA)



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%。病人可從clopidogrel轉換成BRILINTA，抗血小板效果不會中斷【見用法用量 (3)】。

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。

10.3 臨床前安全性資料

致癌性、致突變性、生育力損害

致癌性

Ticagrelor在小鼠給與劑量達到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。

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。對雌性大鼠投與 ≥ 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）。

11 藥物動力學特性

Ticagrelor顯示與劑量正相關之藥動學，其在病人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88 L。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-糖蛋白受質和抑制劑。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。當給與放射性標記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。

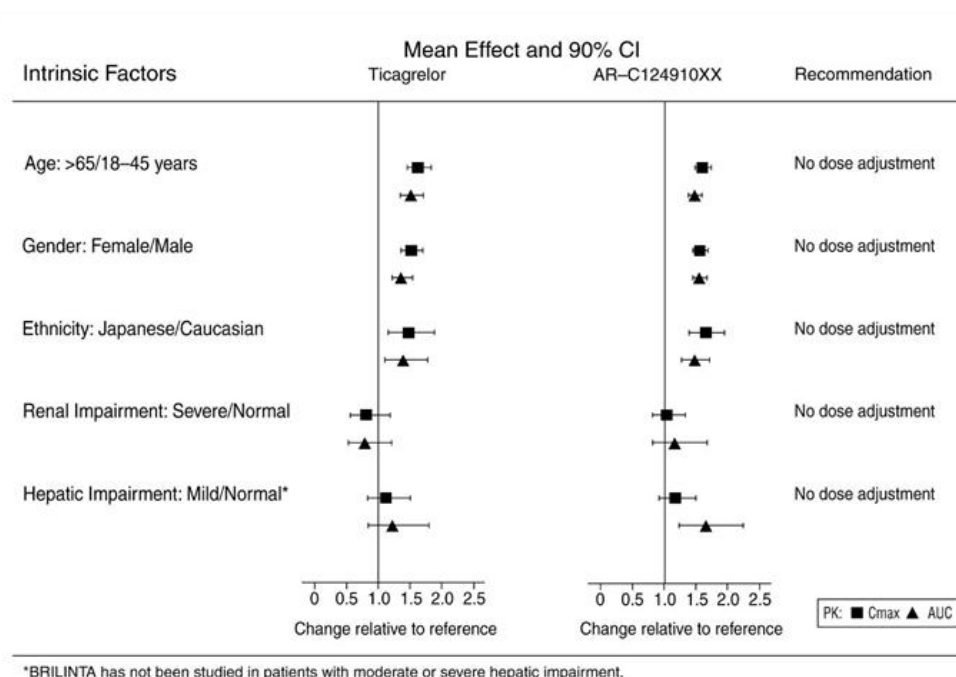
特定族群

圖6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。

接受透析的末期腎臟病病人

與腎功能正常之受試者相比，接受透析的末期腎臟病病人在未接受透析日投與BRILINTA 90 mg時的AUC和 C_{max} ，分別高出38%和51%。當透析前立即給與BRILINTA時也觀察到類似的暴露量上升，顯示BRILINTA不可透析。活性代謝物暴露量的增加幅度較小。BRILINTA在末期腎臟病病人的IPA作用和接受透析無關，與腎功能正常的健康成人相似。

圖6、內在因子對ticagrelor藥動學的影響



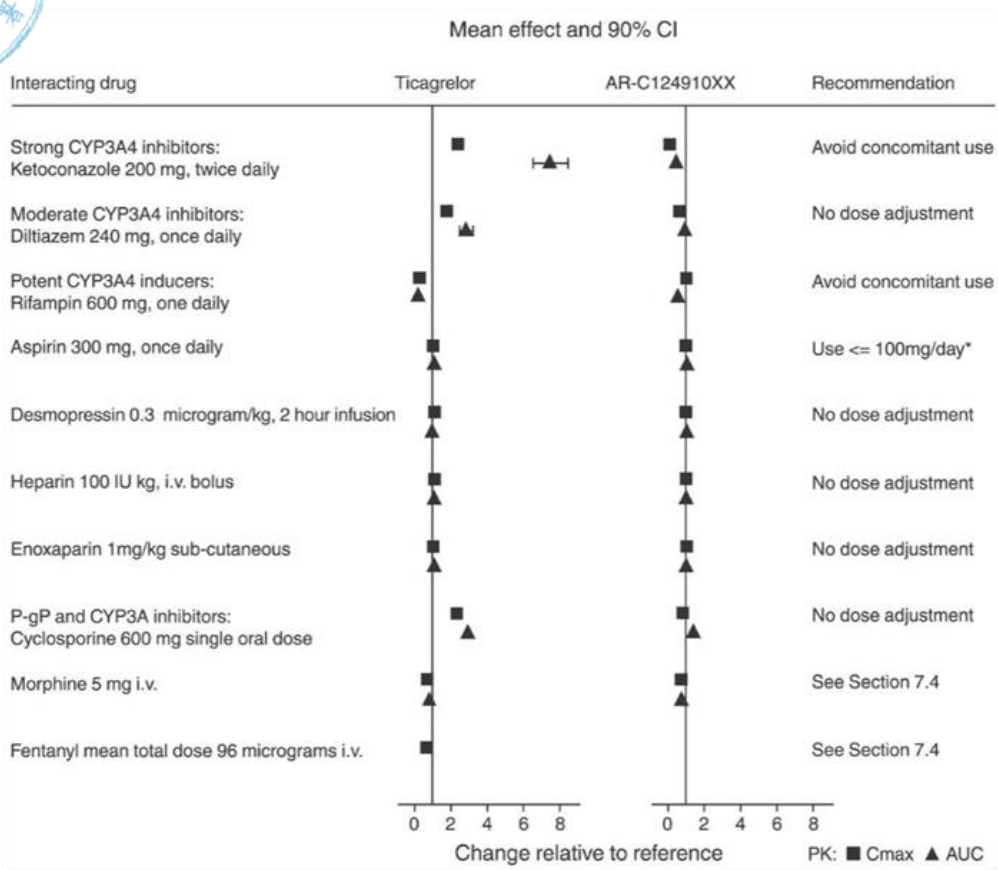
* BRILINTA未曾在有中度或重度肝功能不全病人中進行研究。

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主要酵素。圖7中以相對於單獨給與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（例如：diltiazem），CYP3A誘導劑（例如：rifampin）大幅減低ticagrelor的血中濃度。P-醣蛋白抑制劑（例如：cyclosporine）會增加ticagrelor的暴露量。當morphine 5 mg靜脈注射與ticagrelor預載劑量180 mg同時給藥時，會減少觀察到的ticagrelor平均暴露量，健康成人至25%，進行PCI的ACS病人甚至高達36%。 T_{max} 延遲1-2小時。活性代謝物暴露量減少達相似的幅度。與morphine同時給藥並不會延遲或減少健康成人的血小板抑制作用。與morphine同時給藥時，ACS病人在預載劑量後，平均血小板凝集時間提升至3小時。當fentanyl靜脈注射與ticagrelor預載劑量180 mg同時給藥於進行PCI的ACS病人時，對ticagrelor暴

露量 and 血小板抑制有相似的效應。

圖7、同時給藥對ticagrelor藥動學的影響

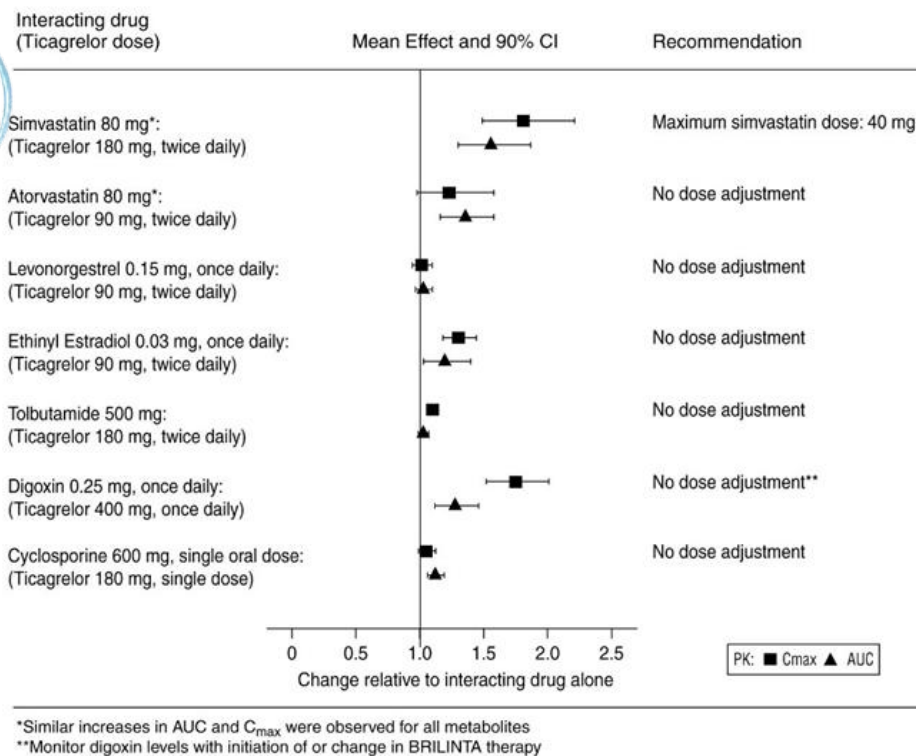


* 見用法及用量 (3)

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、levonorgestrol、tolbutamide、digoxin及cyclosporine的體內藥動效果特別列出，見圖8。

圖8、BRILINTA對同時投與藥物的藥動學影響



* 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 臨床試驗資料

12.1 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病人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小時內的病人。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的病人仍可被納入，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病人。研究排除服用抗凝血劑的病人，在試驗過程中出現抗凝血適應症的病人停用研究藥物。無論使用藥物或侵入性方式治療的急性冠心症的病人，均可納入試驗，但病人之隨機分配不依此分層。

所有被隨機分派至BRILINTA組的病人，都接受預載劑量180 mg，其後維持劑量90 mg每天2次。Clopidogrel組病人，若未曾接受過clopidogrel治療，則預載劑量為clopidogrel 300 mg。進行PCI經皮冠狀動脈介入治療的病人，可由研究者自行決定是否另外接受300 mg的clopidogrel。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。病人接受治療至少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。研究前約半數病人接受過clopidogrel，約99%受試者在PLATO試驗期間曾接受Aspirin。在基線時約35%病人接受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	Clopidogre l 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 (0.77,0.9	0.0003
心血管死亡	2.9	4.0	2)	
非致命性心肌梗塞	5.8	6.9	0.74	
非致命性中風	1.4	1.1	0.84	
			1.24	
次要研究指標 ²				
心血管死亡	4.0	5.1	0.79 (0.69,0.9	0.0013
心肌梗塞 ³	5.8	6.9	1)	0.0045
中風 ³	1.5	1.3	0.84 (0.75,0.9	0.22
所有原因死亡	4.5	5.9	5)	0.0003
			1.17 (0.91,1.5	
			2)	
			0.78 (0.69,0.8	
			9)	

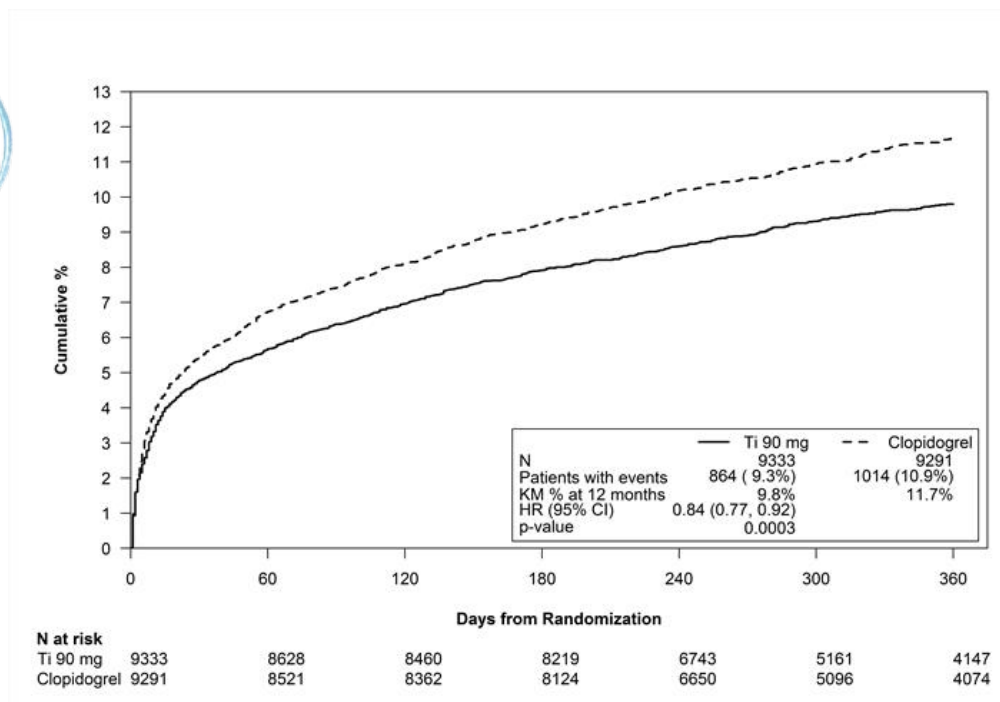
1. 劑量為90 mg BID。

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9）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9、至首次發生心血管死亡、心肌梗塞或中風的時間 (PLATO試驗)



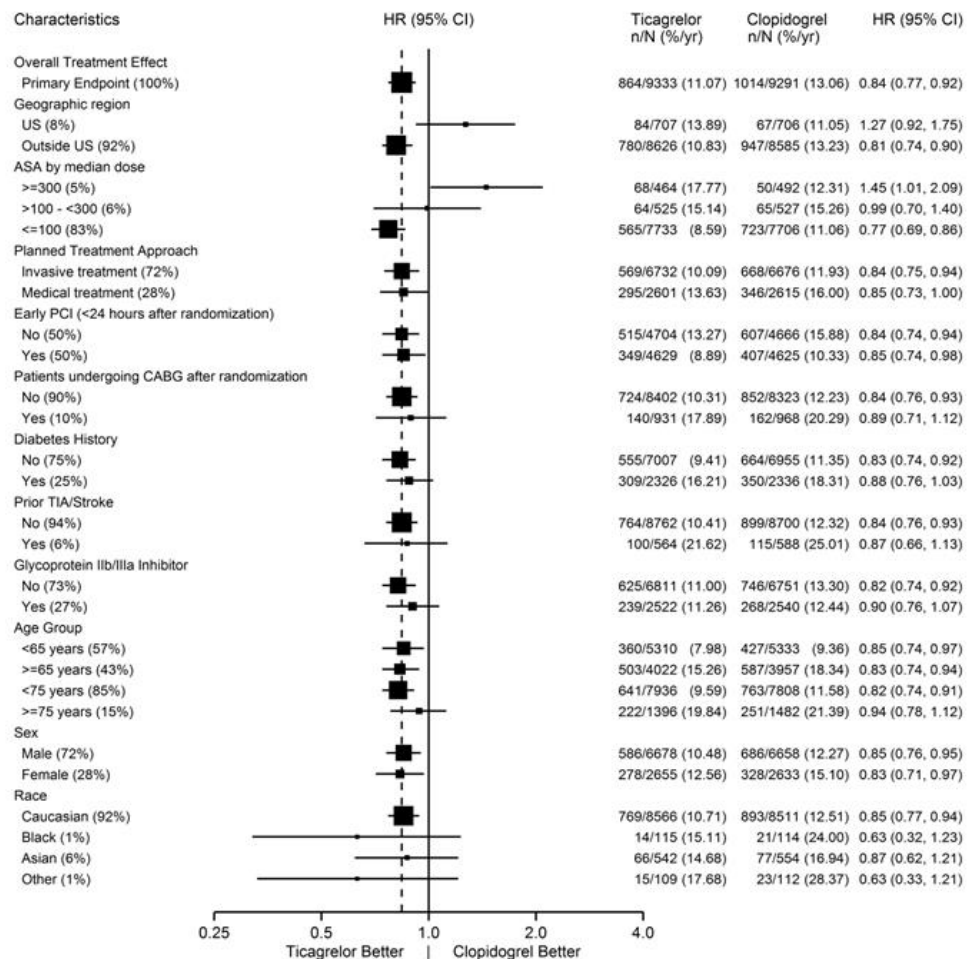
Kaplan-Meier曲線在30天分開 [相對風險下降 (RRR) 12%]，並且持續到治療第12個月 (RRR16%)。

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10。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10、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nominal p-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。

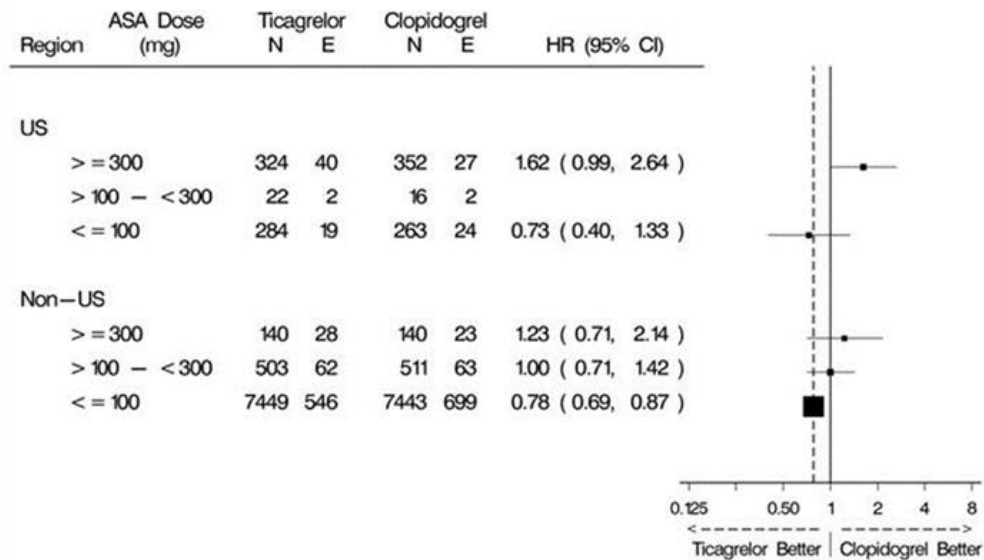
進一步評估美國和非美國間各種基線和處置差別（包括有意的侵入性vs.計畫性藥物處置、是否使用GPIIb/IIIa抑制劑、使用塗藥支架vs.傳統支架），觀察它們是否能解釋地區差別，但是除了Aspirin維持劑量這一項之外，這些差別似乎不會導致結果有差異。

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%非美國研究者投與的Aspirin劑量高於100 mg，約有2%投與的劑量高於300 mg。在美國57%病人接受的劑量高於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11按Aspirin劑量中位數顯示總體結果。圖11按地區和劑量顯示結果。

圖11、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。

PEGASUS試驗

PEGASUS TIMI-54試驗是一項包含21162名有心肌梗塞病史的病人的隨機，雙盲，安慰劑對照，平行組研究。兩個劑量的ticagrelor，無論是60 mg每天兩次或90 mg每天兩次，皆與75-150 mg 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。

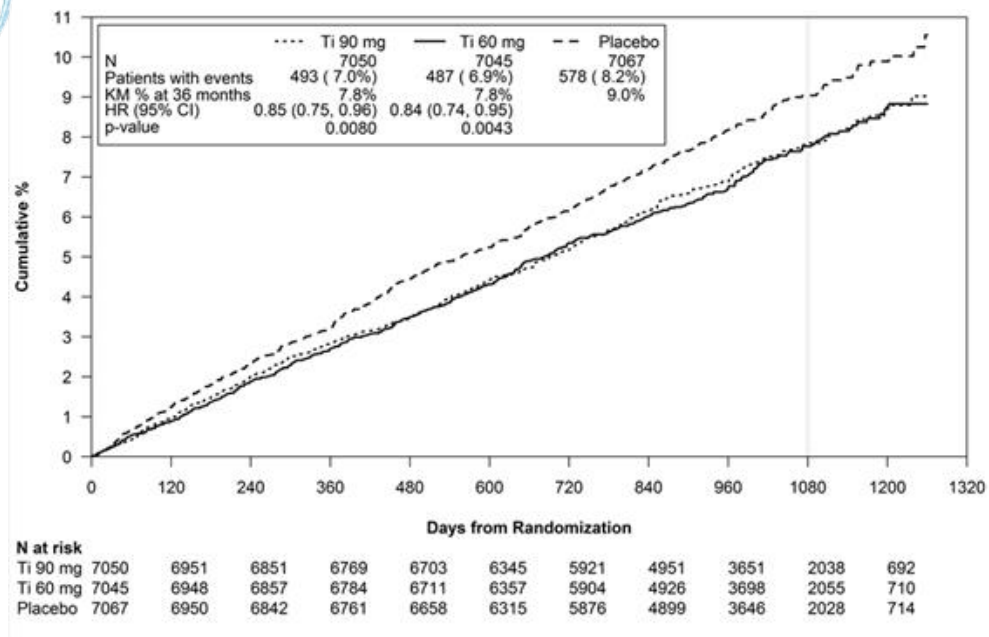
如果病人 ≥ 50歲、在隨機分派前1至3年曾發生心肌梗塞，並具有下列血栓心血管事件危險因子其中之一：年齡 ≥ 65歲，需要藥物治療之糖尿病，先前至少發生一次其他心肌梗塞，多血管性冠心症的證據，或肌酸酐清除率 < 60 mL/min，即有資格參加此項研究。不論病人之前的ADP受體阻斷劑治療或中止治療，都可被隨機分派。需要或預計在研究期間需要腎透析的病人被排除在外。研究排除以往發生過顱內出血、過去6個月內胃腸道出血、或具有已知出血傾向或凝血障礙的病人。研究排除服用抗凝血劑的病人，在試驗過程中出現抗凝血適應症的病人停用研究藥物。少數有中風病史病人被納入研究。基於PEGASUS研究以外的資料，102名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

病人接受治療至少12個月，最多48個月，中位追蹤時間為33個月。

病人主要為男性 (76%)，白種人 (87%)，平均年齡65歲，99.8%病人之前接受過aspirin治療。

Kaplan-Meier曲線（圖12）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

圖12、至首次發生心血管死亡、心肌梗塞或中風的時間 (PEGASUS試驗)



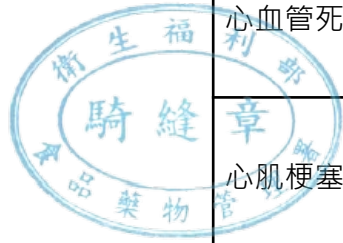
Ti = Ticagrelor BID、CI = 信賴區間；HR = 風險比；KM = Kaplan-Meier；N = 病人數

無論是BRILINTA 60 mg還是90 mg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，60 mg和90 mg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7顯示60 mg加aspirin治療方案與單用aspirin的結果。

表7、主要複合終點，主要複合終點成分，次要終點的發生率 (PEGASUS試驗)

	BRILINTA ¹ + Aspirin N=7045		單用Aspirin N=7067		HR (95% CI)	p值
	n (發生事件的病人)	K M%	n (發生事件的病人)	K M%		
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	



心血管死亡 ^{3 5}					(0.68, 1.01)	
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)	

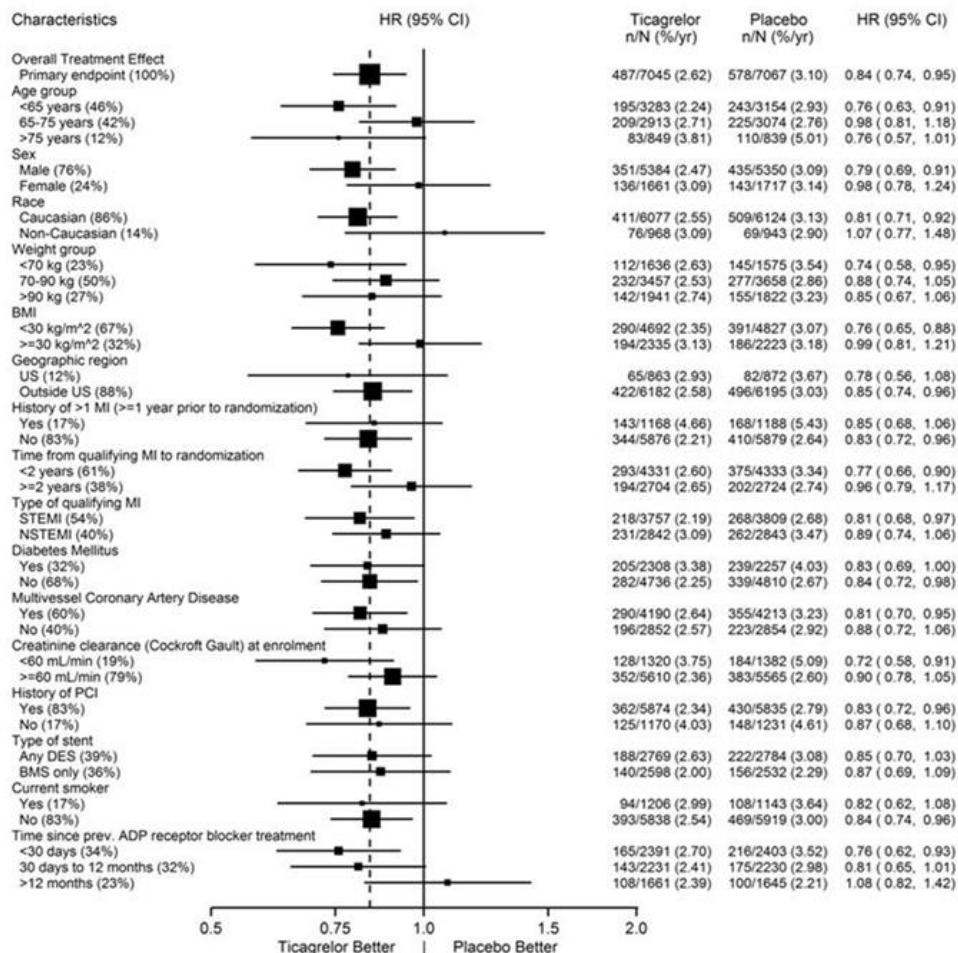
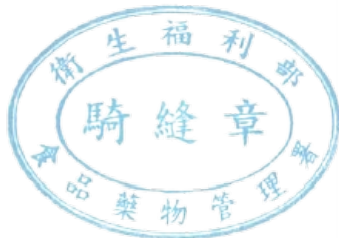
CI = 信賴區間；CV = 心血管；HR = 風險比；KM = 在36個月計算的Kaplan-Meier百分比；MI = 心肌梗塞；N = 病人數

1. 60 mg 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試驗，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 60 mg優於aspirin的治療效果在大多數預先定義的次族群類似，見圖13。

圖13、Ticagrelor 60 mg的次族群組分析 (PEGASUS試驗)



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年的病人，或停止先前ADP受體抑制劑治療之後臨床穩定超過1年的病人使用ticagrelor 60 mg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3.1節）。

12.2 急性缺血性腦中風或暫時性腦缺血 (TIA)

THALES試驗

THALES試驗 (NCT03354429) 是一項納入11016名病人、隨機分配、雙盲、平行分組的試驗，評估BRILINTA 90 mg每日兩次相較於安慰劑用於治療急性缺血性腦中風或暫時性腦缺血 (TIA) 的效果。主要療效指標為30天內首次發生中風和死亡的複合式 (composite) 指標。缺血性腦中風則為其中一項次要療效指標。

THALES試驗納入年齡 ≥ 40 歲、診斷為非心因性栓塞 (non-cardioembolic) 急性缺血性腦中風 (NIHSS分數 ≤ 5) 或高風險暫時性腦缺血 (定義為ABCD²分數 ≥ 6，或內頸動脈或同側顱內動脈粥狀硬化狹窄 ≥ 50%) 的病人，這些病人的腦中風/缺血症狀發生在24小時之內，且腦部影像學檢查(CT或MRI)已排除腦出血或其他可能的病因。隨機分配前24小時內接受過血栓溶解劑或血栓清除術、顱內出血病史、疑似心因性栓塞病史、6個月內曾有消化道出血、30天內曾接受重大手術或已知凝血功能障礙的病人，均不符合試驗納入條件。

病人在急性缺血性腦中風或暫時性腦缺血 (TIA) 發病後 24 小時內，隨機分配接受30天的

BRILINTA (90 mg每日口服兩次，初始預載劑量為單次口服180 mg) 或安慰劑，所有受試者於治療期間均合併Aspirin治療 (初始預載劑量單次口服300-325 mg，之後接續每日75-100mg口服維持劑量)。治療持續時間之中位數為31天。在試驗藥物永久停用後之追蹤期，受試者持續接受由試驗主持人決定之標準治療，整體受試者多數 (93.1%) 接受Aspirin作為追蹤期之標準治療。

BRILINTA + Aspirin治療組在降低主要療效指標 (中風和死亡複合式指標事件) 發生率的表現優於安慰劑 + Aspirin對照組：相對風險 (RRR) 下降17%、絕對風險 (ARR) 下降1.1% (表8)。該療效主要係因主要療效指標中之中風事件顯著降低 (19% RRR，1.1% ARR)。

表8、主要複合性療效指標、主要複合性療效指標個別項目及次要療效指標之發生率 (THALES試驗)

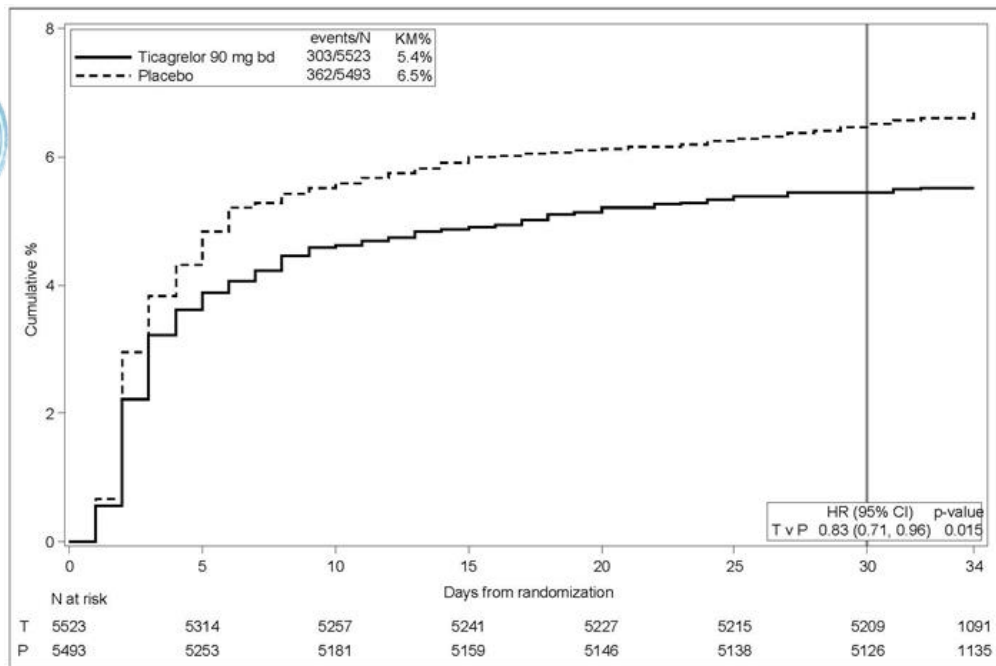
	BRILINTA + Aspirin N=5523		安慰劑 + Aspirin N=5493		HR (95% CI)	P值
	n (發生事件的病人數)	K M%	n (發生事件的病人數)	K M%		
至發生首次中風或死亡的時間	303	5.4%	362	6.5%	0.83 (0.71, 0.96)	0.015
至首次中風的時間*	284	5.1%	347	6.3%	0.81 (0.69, 0.95)	
至死亡的時間*	36	0.6%	27	0.5%	1.33 (0.81, 2.19)	
次要療效指標						
至首次發生缺血性腦中風的時間	276	5.0%	345	6.2%	0.79 (0.68, 0.93)	0.004

CI = 信賴區間；HR = 風險比；KM% = 在30天計算的Kaplan-Meier百分比；N = 病人數

* 調查事件的病人數。首次發生中風時死亡之病人則納入發生死亡的事件

Kaplan-Meier曲線 (圖14) 顯示首次發生中風和死亡主要複合性療效指標的時間。

圖14、首次發生中風或死亡時間 (THALES試驗)

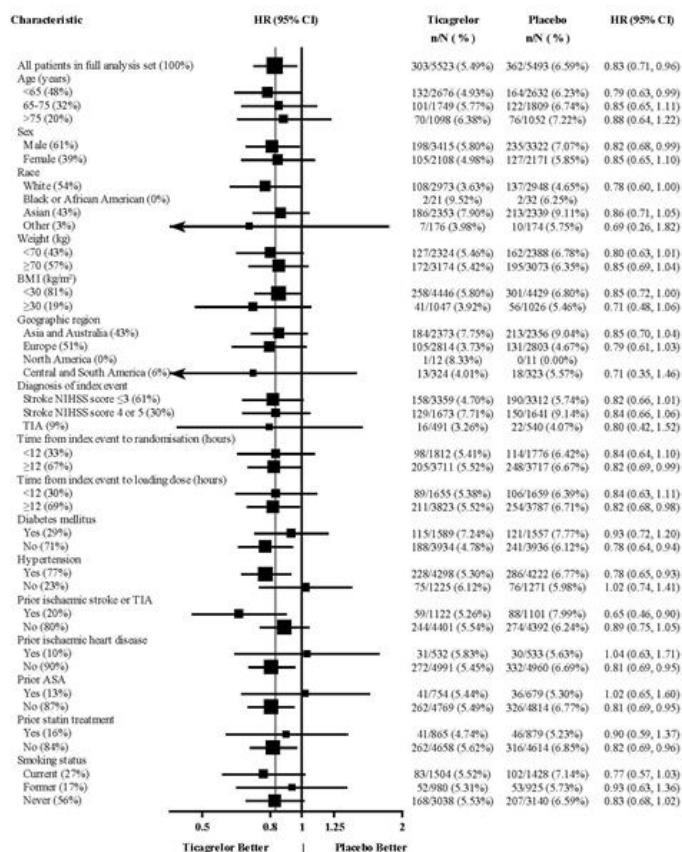
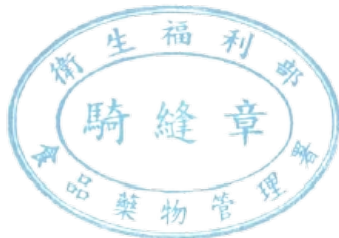


KM%：在30天計算的Kaplan-Meier百分比；T = Ticagrelor；P = 安慰劑；N = 病人數

BRILINTA在前10天呈現對中風和死亡的療效，並持續了30天。儘管未進行研究，據此建議更短療程亦可有相似療效並降低出血風險。

BRILINTA 療效在預先定義的不同次群體中的療效普遍來說一致（圖15）。

圖15、Ticagrelor 90 mg次群體分析（THALES試驗）



註：上圖顯示不同次群體的療效，各次群體皆為基期特性且依照預先的定義區分。圖中的95%信賴區間並未考量進行過的比較次數，也無法反映特定因子調整後對所有其他因子造成的影響。不應過度解釋各組間的可能同質性或異質性。

在第30天時，意向治療群體 (ITT) 中，相較於安慰劑 + Aspirin對照組，BRILINTA + Aspirin治療組之非出血性中風及死亡（排除致死性出血）發生率之絕對風險值下降1.2% (95% CI: -2.1%, -0.3%)，BRILINTA + Aspirin治療組（294件：5.3%）、安慰劑 + Aspirin對照組（359件：6.5%）。

同群體中，相較於安慰劑 + Aspirin對照組，BRILINTA + Aspirin治療組之GUSTO嚴重出血發生率的絕對風險增加0.4% (95% CI: 0.2%, 0.6%)：BRILINTA + Aspirin治療組（28件：0.5%）、安慰劑 + Aspirin對照組（7件：0.1%）。致死出血事件在BRILINTA + Aspirin治療組有11件 (0.2%)，而安慰劑 + Aspirin對照組有2件 (0.04%)。BRILINTA + Aspirin治療組有152位 (2.8%) 受試者因為出血事件而永久停用試驗藥，而安慰劑 + Aspirin對照組則有32位 (0.6%)。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

90mg：4x14錠（鋁箔盒裝）。

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

貯藏在不超過30°C。

保存在BRILINTA原來的容器中。

保持乾燥。

15 其他

版本日期：2024年10月

製造廠：AstraZeneca AB

製造廠廠址：SE-151 85 Sodertalje, Sweden

藥商：臺灣阿斯特捷利康股份有限公司

藥商地址：臺北市大安區敦化南路二段207號21樓

藥商電話：(02) 23782390

BRILINTA is a trademark of the AstraZeneca group of companies.

製造廠

ASTRAZENECA AB

SE-151 85 SODERTALJE SWEDEN

藥商

臺灣阿斯特捷利康股份有限公司

台北市大安區敦化南路二段207號21樓