

雅瑞®濃縮輸注液

AGGRASTAT® Concentrate for Infusion (tirofiban hydrochloride)

本藥限由醫師使用
衛署藥輸字第 022606 號

治療分類

AGGRASTAT® (tirofiban hydrochloride) 為非胜肽性之血小板的醣蛋白 IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) 接受體拮抗劑。是一種血小板凝集抑制劑

適應症

AGGRASTAT 併用 heparin，可用於預防不穩定心絞痛病人或非 Q 波之心肌梗塞病人（非 ST 波段上昇之急性冠心症，NSTE-ACS）發生缺血性心臟病發作，及用於預防患有冠狀動脈缺血症狀而須接受經皮冠狀動脈介入性治療(PCI)的病人發生治療冠狀動脈突然閉塞時所造成的缺血性心臟併發症。

用法用量

AGGRASTAT 濃縮液必須先經稀釋後才可以使用（參見使用方法）。

AGGRASTAT 僅供靜脈注射，且應使用滅菌的注射裝置。AGGRASTAT 和 heparin 可共用相同的輸注管。使用 AGGRASTAT 時，建議採用校正過的輸注裝置。應謹慎以避免延長起始注射輸注 (loading bolus/infusion)。應根據病人的體重，謹慎計算注射劑量 (bolus dose) 和輸注速率 (infusion rate)。除非有禁忌，臨床試驗中的病人可服用 aspirin。

不穩定性心絞痛或非 Q 波的心肌梗塞（非 ST 波段上昇之急性冠心症 NSTE-ACS）：

AGGRASTAT 須採靜脈注射，並與 heparin 併用，起始輸注速率 (initial infusion rate) 為 0.4 microgram/kg/min，輸注 30 分鐘。完成起始輸注後，應再繼續以 0.1 microgram/kg/min 之維持輸注速率持續輸注。

下表為根據體重所做之劑量調整方法指引

AGGRASTAT 濃縮液必須先稀釋成與 AGGRASTAT 輸注溶液相同之濃度，如“由濃縮液製備 AGGRASTAT 輸注溶液的方法”所示				
病人 體重 (公斤)	大多數病人		嚴重腎功能不全病人	
	30 分鐘之起始輸注速率 (Loading Infusion Rate) (mL/hr)	維持輸注速率 (Maintenance Infusion Rate) (mL/hr)	30 分鐘之起始輸注速率 (Loading Infusion Rate) (mL/hr)	維持輸注速率 (Maintenance Infusion Rate) (mL/hr)
30-37	16	4	8	2
38-45	20	5	10	3
46-54	24	6	12	3
55-62	28	7	14	4
63-70	32	8	16	4
71-79	36	9	18	5
80-87	40	10	20	5
88-95	44	11	22	6

96-104	48	12	24	6
105-112	52	13	26	7
113-120	56	14	28	7
121-128	60	15	30	8
129-137	64	16	32	8
138-145	68	17	34	9
146-153	72	18	36	9

在證明有效性的臨床研究中，AGGRASTAT 併用 heparin 持續輸注至少 48 小時，至多 108 小時，病人平均接受 AGGRASTAT 輸注 71.3 小時。執行血管攝影(angiography)期間可持續輸注本藥，而且必須持續至經皮冠狀動脈介入性治療(PCI)完成後之 12 至 24 小時。當病人的活化性凝血時間 (activated clotting time) 少於 180 秒或停止注射 heparin 後 2-6 小時可取出動脈鞘 (arterial sheaths)。

經皮冠狀動脈介入性治療(PCI)

進行經皮冠狀動脈介入性治療(PCI)的病人開始使用 AGGRASTAT 時，須採靜脈注射，並與 heparin 併用。起始注射劑量 (initial bolus) 為 25 microgram/kg，注射時間至少三分鐘，接著以 0.15 microgram/kg/min 的維持輸注速率輸注 12 至 24 小時，至多 48 小時。

下表為根據體重所做之劑量調整方法指引

AGGRASTAT 濃縮液必須先稀釋成與 AGGRASTAT 輸注溶液相同之濃度，如“由濃縮液製備 AGGRASTAT 輸注溶液的方法”所示				
病人體重 (公斤)	大多數病人		嚴重腎功能不全病人	
	起始注射 (Bolus) 超過 3 分鐘 (mL)	維持輸注速率 (Maintenance Infusion Rate) (ml/hr)	起始注射 (Bolus) 超過 3 分鐘 (mL)	維持輸注速率 (Maintenance Infusion Rate) (ml/hr)
30-37	17	6	8	3
38-45	21	7	10	4
46-54	25	9	13	5
55-62	29	11	15	5
63-70	33	12	17	6
71-79	38	14	19	7
80-87	42	15	21	8
88-95	46	16	23	8
96-104	50	18	25	9
105-112	54	20	27	10
113-120	58	21	29	10
121-128	62	22	31	11
129-137	67	24	33	12
138-145	71	25	35	13
146-153	75	27	37	13

手術完成時，停用 heparin，等到病人的活化凝血時間 (activated clotting time) 少於 180 秒時移除動脈鞘。

嚴重腎功能不全的病人

嚴重腎功能不全的病人(肌酸酐廓清率 <30 mL/min)，使用 AGGRASTAT 的劑量必須降低 50%。(見注意事項之嚴重腎功能不全)

其他病人族群

老年人（參見老年人用法）或女性病人毋須調整劑量。

使用方法：

使用注射劑前應目測有無異物及變色及遵守一般注射液及針筒的使用規定。

AGGRASTAT 濃縮液必須先稀釋後方可使用（見下方由濃縮液製備 AGGRASTAT 輸注溶液的方法）。

由濃縮液製備 AGGRASTAT 輸注溶液的方法：

1. 自 250 mL 袋裝滅菌的 0.9%生理食鹽水或 5%葡萄糖水溶液中抽出 50 mL 後，加入 50 mL 的 AGGRASTAT 濃縮液（一瓶 50 mL 小瓶）於袋內，使最終濃度為 50 microgram/mL。使用前應充分混合。
2. 根據前述方法，依體重調整適合劑量投與藥品。
3. 任何未使用的靜脈輸注液必須丟棄。

AGGRASTAT 可與 atropine sulfate、dobutamine、dopamine、epinephrine HCl、furosemide、lidocaine、midazolam HCl、morphine sulfate、nitroglycerin、potassium chloride、propranolol HCl 及 PEPCID* (famotidine) 注射液共同使用同一支靜脈輸注管。

AGGRASTAT 不可與 diazepam 共同使用同一支靜脈輸注管。

禁忌

對本藥中任一成分過敏之病人應禁用 AGGRASTAT。

因為 AGGRASTAT 會抑制血小板凝集而增加出血的危險性，因此有下列臨床症狀者應禁用：進行性內出血、曾有顱內出血、30 天內曾發生中風、曾有顱內疾病（例如：腫瘤、動靜脈血管畸形或動脈瘤）、惡性高血壓、過去 6 週內曾發生相關的創傷或施行重大手術、嚴重肝衰竭以及先前曾注射 AGGRASTAT 而引發血小板減少症。

注意事項

AGGRASTAT 不建議使用於下列的病人：

- 最近 6 週至 3 個月內曾施行重大手術或曾經歷嚴重身體創傷
- 其病史、症狀或檢驗結果顯示有主動脈剝離
- 過去 2 週內曾發生創傷性或長時間性的心肺復甦，或曾施行器官切片或碎石術
- 進行性消化性潰瘍
- 嚴重無法控制的高血壓（收縮壓大於 180 mmHg 且/或舒張壓大於 110 mmHg）
- 急性心包炎
- 進行性或已知有血管炎病史
- 出血性視網膜疾病
- 糞便潛血反應及血尿
- 主動脈內氣球幫浦
- 凝血異常（例如：凝血酶原時間 (PT) 大於正常值 1.3 倍或 INR >1.5)
- 同時使用會相當程度增加出血風險的藥物，包括血栓溶解劑（見藥物交互作用）

AGGRASTAT 使用於下列的病人應小心：

- 最近（一年內）曾出血者，包括有胃腸道出血病史或具有臨床意義之生殖泌尿道出血
- 已知的凝血疾病、血小板異常或血小板減少症病史
- 血小板數目小於 150,000 cells/mm³

- 最近一年內有腦血管疾病者
- 最近曾做過硬膜外處置者 (epidural procedure)
- 心肺復甦
- 長期洗腎病人
- 24 小時內曾發生非壓迫性血管穿刺
- 嚴重的急性或慢性心衰竭
- 心因性休克
- 輕至中度的肝功能不全
- 血紅素濃度低於 11 g/dl 或血比容積小於 34%
- 併用 non-thienopyridines P2Y₁₂ 抑制劑、adenosine、dipyridamole、sulfipyrazone 或 prostacyclin

出血注意事項：

因為 AGGRASTAT 會抑制血小板凝集，當併用其他會影響止血效果的藥物時，應小心謹慎。AGGRASTAT 併用血栓溶解劑的有效性與安全性尚未確立，因此建議 AGGRASTAT 勿與血栓溶解治療併用。當病人有狀況必須進行緊急冠狀動脈繞道 (coronary artery bypass graft, CABG) 手術時，應立即停用 AGGRASTAT。AGGRASTAT 治療期間，必須監測病人是否有潛在出血的情形。當須治療出血情形時，必須考慮停止使用 AGGRASTAT。亦可考慮施行輸血。

曾有致命性出血之報導 (見副作用)。

股動脈插入部位：

AGGRASTAT 與出血機率些微增加有關，尤其是股動脈鞘插入部位。股動脈鞘插入血管時須小心，僅能由股動脈前面的管壁穿刺，且應避免用穿通前後血管壁的技術 (Seldinger-through and through technique)。股動脈鞘除去後應嚴密觀察並採取適當的止血措施。

實驗室檢驗值之監測：

AGGRASTAT 注射 (bolus) 或起始輸注 (loading infusion) 後六小時內及往後治療期間至少每天應監測血小板的數目、血紅素和血比容積 (如果有明顯下降時，應增加監測的頻率)。

曾以 GP IIb/IIIa 受體拮抗劑治療之病人，應考慮及早進行其血小板計數之監控。如果血小板數目低於 90,000/mm³ 時，應再檢測一次，以排除假性血小板減少症的情形。如果確立為血小板減少症時，必須停用 AGGRASTAT 和 heparin，並採取適當的監控及治療措施。

此外，在治療前必須測定部分血栓形成之活化時間 (activated partial thromboplastin time, APTT)，且必須以重覆測定 APTT 的方式加以小心監測 heparin 的抗凝血作用，並據此調整其劑量 (見用法用量)。當 heparin 與其他影響止血功能的藥物 (如 GP IIb/IIIa 受體拮抗劑) 共同投與時，可能發生潛在之致命性出血症狀。

鈉含量：

AGGRASTAT 濃縮液

每一小瓶 50 mL 的 AGGRASTAT 濃縮液，其鈉含量約為 189 毫克，對於限鈉飲食的病人，應將此列入考量。

腎功能不全

臨床試驗證據顯示，肌酸酐廓清率降低時，出血風險升高、AGGRASTAT 血漿廓清率降低。腎功能低下的病人 (肌酸酐廓清率低於 60 ml/min) 在 AGGRASTAT 治療期間應謹慎監測有否出血以及 heparin 的抗凝血作用。嚴重腎功能不全病人 (肌酸酐廓清率小於 30 ml/min) 的 AGGRASTAT 劑量應降低 50% (見用法用量)。

懷孕

目前尚無或僅有極少的 tirofiban hydrochloride 使用於懷孕婦女的資料，動物的生殖毒性試驗也不多。因此，除非有明確的需要，懷孕期間不建議使用 AGGRASTAT。

授乳

尚未明瞭本藥是否會由乳汁排泄。

動物的藥效學 / 毒理學資料顯示，**tirofiban hydrochloride** 會排泄至乳汁中，因此無法排除對嬰兒的風險。在決定要停止授乳或停止 **AGGRASTAT** 治療時，應同時考慮授乳對嬰兒及 **AGGRASTAT** 治療對母親兩方的益處。

兒童

尚無 **AGGRASTAT** 治療兒童的經驗，因此不建議使用於兒童。

老年人

在臨床試驗中，六十五歲以上(含六十五歲)老年人使用**AGGRASTAT**的有效性和六十五歲以下者相當。老年人接受**AGGRASTAT**及**heparin**合併療法或單獨使用**heparin**時產生出血併發症的機率均比年齡輕者高。**AGGRASTAT**併用**heparin**所產生的出血危險性超出單獨使用**heparin**，此情況在各年齡層皆然。所有非出血性不良反應的發生率，年長者比年輕者高，然而非出血性副作用的發生率在**AGGRASTAT**併用**heparin**組與單獨使用**heparin**組是相當的。

老年人毋須調整劑量（見用法用量之其他病人族群）。

藥物交互作用

曾進行**AGGRASTAT**與**aspirin**和**heparin**交互作用的研究。

AGGRASTAT併用**heparin**和**aspirin**時，比單獨使用**heparin**或**aspirin**時，更易發生出血的情形。

AGGRASTAT與**heparin**、**ASA**及**clopidogrel**併用時的出血發生率與**heparin**、**ASA**及**clopidogrel**單獨使用時相當（見副作用）。**AGGRASTAT**併用其他會影響止血效果的藥物（如**warfarin**）時，應小心謹慎（見注意事項之出血注意事項）。**AGGRASTAT**不建議併入血栓溶解治療 – 同時或**AGGRASTAT**投與前48小時或同時併用相當程度增加出血風險的藥品（例如口服抗凝血劑、其他注射型**GP IIb/IIIa** 抑制劑、葡聚糖溶液（**dextran solutions**））。**AGGRASTAT**使用於此類狀況的經驗並不多，但出血風險預期會升高。

在臨床試驗中，**AGGRASTAT**曾併用乙型阻斷劑、鈣離子通道阻斷劑、非固醇類抗發炎止痛劑（**NSAIDs**）和硝酸鹽製劑，並無具臨床意義的不良交互作用產生。

PRISM研究（**Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management-Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms**；血小板受體抑制作用對缺血性症狀之治療）中的762位受試者，比較曾服用下述任一藥物者與未服用者之**tirofiban**血漿排除率。發現這些藥物對**tirofiban**之血漿排除率並未產生具臨床意義之交互影響。這些藥物包括：**acebutolol**, **acetaminophen**, **alprazolam**, **amlodipine**, **aspirin** 製劑, **atenolol**, **bromazepam**, **captopril**, **diazepam**, **digoxin**, **diltiazem**, **docusate sodium**, **enalapril**, **furosemide**, **glyburide**, **heparin**, **insulin**, **isosorbide**, **levothyroxine**, **lorazepam**, **lovastatin**, **metoclopramide**, **metoprolol**, **morphine**, **nifedipine**, **nitrate** 製劑, **omeprazole**, **oxazepam**, **potassium chloride**, **propranolol**, **ranitidine**, **simvastatin**, **sucralfate** 及 **temazepam**。

副作用

AGGRASTAT併用**heparin**和**aspirin**時最常見與藥品相關的副作用是出血，通常為輕微的粘膜皮膚出血或輕微的導管插入處出血。

在**PRISM-PLUS**和**RESTORE**（**Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis**；**Tirofiban**對治療結果和再狹窄有效性的隨機試驗）試驗中，大出血和輕微出血的發生率（採用**TIMI**的評估基準）如下：

出血	PRISM-PLUS[†] (不穩定性心絞痛/非Q波的心肌梗塞試驗)		RESTORE[†] (冠狀動脈成形術/冠狀動脈硬化切除試驗)	
	AGGRASTAT[®] + Heparin (n=773)	Heparin (n=797)	AGGRASTAT[®] + Heparin (n=1071)	Heparin (n=1070)
	%	%	%	%

大出血 (TIMI評估基準) ‡	1.4	0.8	2.2	1.6
輕微出血 (TIMI評估基準) §	10.5	8.0	12.0	6.3
需輸血	4.0	2.8	4.3	2.5

† 除非有禁忌，臨床試驗中的病人可服用aspirin

‡ 大出血定義為血紅素降低值大於50 g/L，不論是否有確定部位的顱內出血或心包填塞(cardiac tamponade)。

§ 小出血定義為血紅素降低值大於30 g/L，有確知出血部位、自發性可視血尿(spontaneous gross hematuria)、吐血(hematemesis)或咯血(hemoptysis)。

在PRISM-PLUS試驗中，AGGRASTAT併用heparin組或對照組(僅用heparin)並未有顱內出血的報告。在RESTORE試驗中，顱內出血的發生率在AGGRASTAT併用heparin組為0.3%，對照組(僅用heparin)為0.3%。在PRISM-PLUS試驗中，腹膜後的出血發生率在AGGRASTAT併用heparin組及對照組分別為0.0%和0.1%。在RESTORE試驗中，腹膜後的出血發生率在AGGRASTAT併用heparin組及對照組分別為0.6%及0.3%。女性病人及老年人在併用AGGRASTAT和heparin或單獨使用heparin時發生出血性併發症的機率分別較男性病人或較年輕病人高。

AGGRASTAT併用heparin所產生的出血危險性超出單獨使用heparin，此情況不分年齡及性別皆然。這些族群毋須調整劑量。(見用法用量，其他病人族群)

併用AGGRASTAT與heparin的病人比對照組(僅用heparin)更容易產生血小板減少的情形。停止使用AGGRASTAT，血小板減少的情形可以回復。血小板數目減少至90,000 cells/mm³以下的病人佔1.5%。血小板數目減少至50,000 cells/mm³以下的病人佔0.3%。

曾發現先前並無血小板減少症病史之病人，再度接受GP IIb/IIIa受體拮抗劑治療後，其血小板數目減少了。AGGRASTAT併用heparin最常見與藥物相關、非出血性且發生機率高於1%的副作用為：噁心(1.7%)、發熱(1.5%)和頭痛(1.1%)。在對照組噁心、發熱和頭痛的發生率分別為1.4%、1.1%和1.2%。

臨床試驗顯示，無論種族、有無高血壓、糖尿病及高膽固醇血症，其不良反應發生率相似。分別與男性病人及較年輕病人比較時，女性和較年長病人的非出血性不良反應整體發生機率高。然而這些非出血性不良反應發生率在AGGRASTAT併用heparin組及單獨使用heparin組是相當的(見上述出血性不良反應)。

在TARGET (Do Tirofiban And Reopro Give Similar Efficacy Outcomes Trial)試驗中，以TIMI評估基準評估以AGGRASTAT治療的病人大出血(major bleeding)的整體發生率，並不會明顯的高出對照組。在TARGET試驗中，病人同時使用aspirin(除非有禁忌)和heparin。在此試驗中，以TIMI評估基準評估大出血(major bleeding)的發生率分別是AGGRASTAT 0.9%，abciximab 0.7%;而以TIMI評估基準評估輕微出血的發生率分別是AGGRASTAT 2.8%，abciximab 4.3%;顱內出血發生率分別是AGGRASTAT 0.04%，abciximab 0.04%;腹膜後出血的發生率分別為AGGRASTAT 0.46%，abciximab 0.25%;以AGGRASTAT治療的病人必須輸血的比率分別為1.3%，而以abciximab治療的病人必須輸血的比率則為1.7%。

上市後之不良反應報告：

下表所列不良反應來自於六個雙盲對照臨床試驗(共1953位病人接受AGGRASTAT併用heparin的治療)以及上市後不良反應報告，以器官系統分類、按下述發生率分別列出：極常見(> 1/10)、常見(>1/100至<1/10)、不常見(>1/1,000至<1/100)、罕見(>1/10,000 to <1/1,000)、極罕見(<1/10,000)、未明(無法以現有資料估計)。由於上市後不良反應通報為自發性報告，且整體病人數不明確，因此無法計算真實的發生率，這類不良反應的發生率被歸為未知。

臨床試驗及上市後通報之不良反應摘要表

	臨床試驗			上市後通報
器官系統分類	極常見	常見	不常見	未明
血液及淋巴系統異常				急性及/或嚴重的血小板數目減少(<20,000/mm ³)
免疫系統異常				重度過敏性反應，包括anaphylactic reaction
神經系統異常	頭痛			顱內出血、脊椎硬膜外血腫
心臟異常				心包積血
血管異常	血腫			
呼吸、胸部及縱隔異常		咯血、鼻出血		肺（肺泡）出血
胃腸道異常	噁心	口腔出血、牙齦出血	胃腸道出血、吐血	腹膜後出血
皮膚及皮下組織異常	瘀斑			
腎及泌尿道異常		血尿		
一般性異常及注射部位不適		發熱		
受傷、中毒及醫療過程相關的併發症	術後出血	血管注射部位出血		
檢驗	糞便或尿液潛血	血比容積及血紅素降低、血小板數目<90,000/mm ³	血小板數目<50,000/mm ³	

臨床檢驗值

併用AGGRASTAT及heparin的病人最常觀察到的檢驗值不良反應與出血有關。曾觀察到血紅素、血比容積和血小板數目減少的情形。亦曾觀察到尿及糞便出現隱血機率增加的情形。

過量

臨床試驗中，曾因不小心而發生分別超過建議起始注射(bolus)劑量和起始輸注(loading infusion)劑量五倍和二倍的過量情形。因不小心而發生之過量程度達維持輸注速率(maintenance infusion rate) 0.15 microgram/kg/min的9.8倍。

a) 過量症狀

過量時最常見的症狀是出血，主要是粘膜出血和心導管插入部位的局部出血，另有少數顱內出血和腹膜後出血的案例(見注意事項之出血注意事項)

b) 過量處理

AGGRASTAT過量時應評估病人的臨床狀況並權宜停止或調整藥品的輸注量，也可考慮給予病人輸血及/或血小板。

AGGRASTAT 可以用透析法移出體外。

臨床藥理學

作用機轉

AGGRASTAT為纖維蛋白原與GP IIb/IIIa 接受體結合之可逆性拮抗劑，此接受體為參與血小板凝集作用之主要血小板表面接受體。AGGRASTAT施以靜脈注射時，其對血小板凝集(由體內產生)之抑制作用係依其劑量及濃度而定，若以建議之方式給藥時，經歷30分鐘的輸注後，其抑制程度可達90%以上。當AGGRASTAT停止輸注時，其血小板凝集作用即又回復。

藥動學

分佈

Tirofiban 與血漿蛋白質之結合率不高，並且其濃度在 0.01-25 mcg/mL 範圍之內時，其蛋白質結合率即不受其濃度影響，在人體血漿中未與蛋白質結合之比例為 35%，tirofiban 到達平穩狀態之分佈體積範圍為 22-42 L。

Tirofiban 會通過大鼠及兔子的胎盤。

代謝

分析尿液及糞便中 ^{14}C 標記 tirofiban 放射活性結果顯示，兩處大多以原型 tirofiban 出現。投與藥品後 10 小時內，血漿中的放射活性也是以原型 tirofiban 佔多數。以上結果顯示，tirofiban 代謝物生成的量十分有限。

排泄

健康受試者靜脈注射 ^{14}C 標記的 tirofiban 後，其注射劑量約有 66%出現在尿液中，23%排於糞便中，總放射活性回收率約 91%。尿液及膽汁排泄為 tirofiban 的主要排泄途徑。

在健康人體中，tirofiban 之血漿清除率範圍為 213-314 mL/min。39-69%之血漿清除係經由腎臟排除。

建議用法中，起始輸注(loading infusion)之後，接著再施以維持輸注時，所產生之tirofiban尖峰血漿濃度(peak tirofiban plasma concentration)與輸注時之平穩血中濃度類似。

冠狀動脈疾病病人，tirofiban之血漿清除率範圍為152-267 mL/min，約39%的血漿清除係經由腎臟清除。

Tirofiban 會排泄於大鼠乳汁中。

臨床試驗

不穩定性心絞痛 (Unstable Angina) / 非Q波心肌梗塞 (Non-Q-Wave Myocardial Infarction)

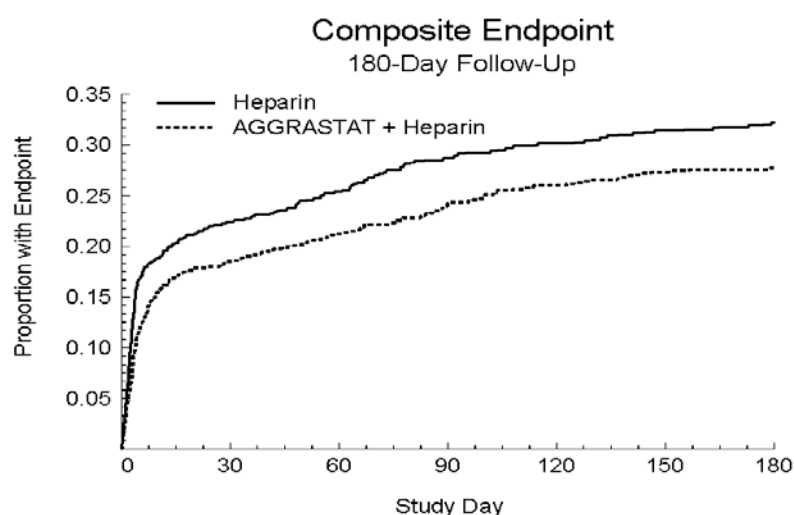
在一項多中心、隨機、平行、雙盲式，名為PRISM PLUS (Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management—只限於具有不穩定性徵象及症狀之病人)的臨床試驗中，針對證實為不穩定性心絞痛 / 非Q波心肌梗塞的病人，評估AGGRASTAT與heparin併用，及單獨使用heparin之療效。在此試驗中，病人以隨機方式分成併用 AGGRASTAT(以 0.4 microgram/kg/min 的起始輸注速率持續注射 30 分鐘後，再以 0.1 microgram/kg/min 的速率維持輸注)與heparin (起始注射劑量為5,000單位(U)，之後每小時靜脈輸注1,000單位，調整劑量使部分血栓形成之活化時間 [activated partial thromboplastin time, APTT] 維持在控制組的2倍) 組，或單獨使用heparin組(起始注射劑量為5,000單位，之後每小時靜脈輸注1,000單位，調整劑量使APTT維持在控制組的2倍)。除非有禁忌，所有病人均同時併用aspirin。AGGRASTAT均在最後一次胸痛發作後的12小時內開始給藥，病人使用上述藥物治療達48小時以使病情穩定，之後若有需要，即可進行血管攝影(angiography)及血管成形術(angioplasty) / 冠狀動脈粥狀硬化切除術(atherectomy)，而這段期間仍持續使用AGGRASTAT。通常AGGRASTAT的治療時間至少48小時，並持續至108小時，病人平均使用AGGRASTAT 71.3 小時；而第三組病人則是單獨使用 AGGRASTAT (見下列PRISM, Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management, 試驗的描述)。

這項臨床試驗的主要試驗指標(primary endpoint)為，開始以AGGRASTAT治療之後7天，是否出現頑強性心肌缺血(refractory ischemia)，新的心肌梗塞及死亡。於主要試驗指標中，整體之綜合(composite)危險率下降 31.6%，心肌梗塞之危險率下降46.6%，心肌梗塞及死亡之綜合危險率下降為42.8%，其結果如表一所示：

表一：心臟缺血事件 (7 天)

試驗指標 (Endpoint)	AGGRASTAT+ Heparin (n=773)	Heparin (n=797)	危險率之 下降率	p-值 (p-value)
綜合試驗指標 (Composite Endpoint)	12.9%	17.9%	31.6%	0.004
項目(Components)：				
心肌梗塞及死亡	4.9%	8.3%	42.8%	0.006
心肌梗塞	3.9%	7.0%	46.6%	0.006
死亡	1.9%	1.9%	-	-
頑強性心肌缺血	9.3%	12.7%	29.6%	0.023

針對大多數的項目(components)而言，在 30 天和 6 個月後仍可維持早期的臨床效益。在 30 天時，綜合試驗指標(composite endpoint)之危險率減少 21.8%;而且死亡及心肌梗塞之綜合危險率減少 29.8%。在 6 個月時，綜合試驗指標之危險率減少 18.9%，而且死亡及心肌梗塞之綜合危險率減少 22.5%。在 7 天、30 天以及 6 個月後綜合試驗指標之危險率降低如下列 Kaplan-Meier 曲線所示。



在 PRISM PLUS 研究中，30%曾經接受血管成形術 / 冠狀動脈粥狀硬化切除的病人中，在給予藥物治療後第 30 天進行手術之後，綜合試驗指標之危險率減少 45.7%，且死亡及心肌梗塞之綜合危險率減少 43.2%。

在 PRISM PLUS 的 sub-study 中發現，AGGRASTAT 併用 heparin，和單獨使用 heparin 相較之下，前者血管攝影所發現的明顯栓塞程度顯著減少，同時發生缺血的冠狀動脈血流也有明顯的改善。

在 PRISM PLUS 的研究中，AGGRASTAT 的益處不因年齡或性別而有所差別。

在隨機、平行、雙盲的 PRISM 的試驗中，對於不穩定性心絞痛 / 非 Q 波心肌梗塞的病人，單獨使用 AGGRASTAT 的病人(共 1616 位病人)，與單獨使用 heparin 的病人做比較，結果靜脈輸注 AGGRASTAT 四十八小時後，主要綜合試驗指標(primary composite endpoint)(即頑強性心肌缺血、心肌梗塞或死亡)顯著降低，而在 30 天後其綜合試驗指標與 heparin 組相當，但是死亡率比 heparin 組顯著減少。在 PRISM PLUS 的研究中，由數據安全性監測委員會(Data Safety Monitoring Committee)所做的期中分析(interim analysis)，在第 7 天時，由於死亡率的增加而致包括單獨使用 AGGRASTAT 組(共 345 位病人)之數據安全性下降;然而將這兩組試驗(PRISM and PRISM PLUS) 的數據加在一起分析結果，證實 AGGRASTAT 單獨使用組，在第 7 天和第 30 天的死亡率和 heparin 單獨使用組相當。

經皮冠狀動脈介入性治療 (Percutaneous Coronary Intervention, PCI)

RESTORE (Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis)試驗是AGGRASTAT對於2,141位在不穩定性心絞痛或急性心肌梗塞發作後72小時內，進行過冠狀動脈氣球擴張術(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)或冠狀動脈粥狀硬化切除的病人所作之隨機、雙盲、以安慰劑為對照之研究，在此研究中，病人以隨機方式分配使用AGGRASTAT^[1] (以10 microgram/kg的劑量靜脈注射3分鐘以上，再以0.15 microgram/kg/min的劑量維持輸注36小時)或安慰劑。所有病人均使用aspirin和heparin。

這項研究的主要試驗指標為包括所有死亡案例、非致死性的心肌梗塞，及藥物治療開始後30天，因為急性血管閉鎖或復發性的缺血造成需要重複進行血管重建手術（冠狀動脈繞道移植手術，重複進行目標血管之血管成形術或緊急放置血管支架）。在第30天時，計算所有血管重建的比例，綜合試驗指標之危險率下降17% ($p=0.169$)，然而在進行血管成形術之後的第二天和第七天，綜合試驗指標之危險率分別顯著下降了38.4% ($p=0.004$) 和28.2% ($p=0.023$)。除此之外，僅計算緊急血管重建的部分並加以分析，作為30天綜合試驗指標的一部份，則顯示危險率降低了24.3% ($p=0.052$)。

在RESTORE的試驗中，AGGRASTAT的益處不因年齡或性別而有所差異。

TARGET (Do Tirofiban And Reopro Give Similar Efficacy Outcomes Trial) 試驗是一項病人數4,812位的隨機、雙盲、有療效對照藥品(active comparator)研究，這些病人均安排進行經皮冠狀動脈介入性治療(PCI)並置放血管支架，以治療穩定性冠狀動脈疾病或急性冠狀動脈徵候群。在手術剛開始時，病人以AGGRASTAT(初劑量為10 microgram/kg，之後以0.15 microgram/kg/min的劑量靜脈輸注18-24小時)，或abciximab(初劑量為0.25 mg/kg，之後以0.125 microgram/kg/min的劑量靜脈輸注12小時，最高劑量為10 microgram/min)治療，除非有禁忌，否則所有的病人均使用aspirin和heparin，而大多數病人(90%以上)也使用clopidogrel。

這項研究的主要試驗指標為包括所有死亡案例、非致死性的心肌梗塞及藥物治療開始後第30天進行緊急的目標血管重建手術(冠狀動脈繞道移植手術，重複進行目標血管之血管成形術或緊急放置血管支架)，在第30天，綜合試驗指標在AGGRASTAT治療組的發生率為7.6%，而abciximab治療組為6.0% ($p=0.038$)。

ADVANCE試驗以安慰劑為對照，研究AGGRASTAT 25 microgram/kg起始注射劑量療程對進行預先安排或緊急經皮冠狀動脈介入性治療(PCI)之下列高風險病人的安全性及有效性：至少一處冠狀動脈血管狹窄 $\geq 70\%$ 合併糖尿病、需要接受多條血管介入性治療或非ST波段上昇之急性冠心病(NSTE-ACS)。所有病人均接受未分段(unfractionated) heparin、ASA及一種thienopyridine類藥物的起始劑量及維持治療。共202位病人以隨機方式分配於PCI術前接受AGGRASTAT(以25 microgram/kg的起始劑量靜脈注射3分鐘以上，再以0.15 microgram/kg/min的劑量持續靜脈輸注24至48小時)或安慰劑治療。

這項研究的主要試驗指標為在治療後180(中位數)天內發生死亡、非致死性心肌梗塞、緊急的目標血管重建手術(uTVR)或抗血栓緊急GP IIb/IIIa抑制劑治療。在意圖治療(intent-to-treat, ITT)族群中，安慰劑組及AGGRASTAT治療組的主要試驗指標累積發生率分別為35%及20% (風險比(hazard ratio, HR) 0.51、95%信賴區間(confidence interval, CI) 0.29-0.88、 $p=0.01$)。相較於安慰劑組，AGGRASTAT治療組的死亡、心肌梗塞或uTVR綜合試驗指標顯著降低(31% vs. 20%、HR 0.57、95% CI 0.99-0.33、 $p=0.048$)。

EVEREST 是一個隨機、開放標示的試驗，比較三種不同的初始劑量療程：upstream AGGRASTAT 0.4 microgram/kg/min (開始於心臟加護病房(CCU))、PCI AGGRASTAT 25 microgram/kg (開始於PCI前10分鐘)及abciximab 0.25 milligram/kg(開始於PCI前10分鐘)。所有病人均另外接受ASA及一種thienopyridine類藥物治療。參與試驗的93位非ST波段上昇之急性冠心病(NSTE-ACS)病人於入院後24至48小時進行必要的血管攝影及PCI治療。

在組織灌流量及肌鈣蛋白I(troponin I) 釋出量之主要試驗指標方面，本研究結果顯示，upstream AGGRASTAT治療組在PCI術後之TIMI心肌灌流分級(TMPG)為0/1的比例顯著降低(三個治療組分別為6.2% vs. 20% vs. 35.5%; $p=0.015$) 且心肌顯影超音波(MCE)分數指標也有改善(三個治療組分別為 0.88 ± 0.18 vs. 0.77 ± 0.32 vs. 0.71 ± 0.30 ; $p<0.05$)。相較於PCI AGGRASTAT 25 microgram/kg治療組或abciximab治療組，upstream AGGRASTAT治療組在PCI術後之心臟肌鈣蛋白I(cTnl)升高的發生率顯著降低(三個治療組分別為9.4% vs.

30% vs. 38.7%; $p=0.018$)，且 upstream AGGRASTAT 治療組在 PCI 術後之 cTnl 濃度也顯著低於 PCI AGGRASTAT 治療組(3.8 ± 4.1 vs. 7.2 ± 12 ; $p=0.015$)及 abciximab 治療組(3.8 ± 4.1 vs. 9 ± 13.8 ; $p=0.0002$)。比較 PCI AGGRASTAT 25 microgram/kg 治療組與 abciximab 治療組在 PCI 術後之 TMPG 為 0/1 的比例，則無顯著差異 (20% vs. 35%; $p=NS$)。

另外有數個比較 AGGRASTAT 25 microgram/kg 初始注射劑量療程與 abciximab 的臨床試驗，涵蓋超過 1,100 位非 ST 波段上昇之急性冠心症 (NSTE-ACS) 病人。這些研究結果顯示，這兩種療程在 30 天主要心血管事件(MACE)之綜合主要試驗指標方面無顯著差異，AGGRASTAT 治療組發生率為 5.8%至 6.9%，而 abciximab 治療組則為 7.1%至 8.8%。

在TARGET研究中，AGGRASTAT初始注射劑量為10 microgram/kg，之後以0.15 microgram/kg/min的劑量靜脈輸注。試驗結果，AGGRASTAT並未表現出不劣於abciximab：綜合主要試驗指標（30天死亡、心肌梗塞或uTVR）的發生率顯示，abciximab在臨床相關試驗指標方面顯著較為有效，AGGRASTAT治療組發生率為7.6%，而abciximab治療組則為6.0% ($p=0.038$)，造成此差異的主要因為30天心肌梗塞發生率顯著升高（分別為6.9% vs. 5.4%; $p=0.04$ ）。

賦型劑

Citric Acid Anhydrous
Sodium Citrate Dihydrate
Sodium Chloride
Hydrochloric Acid
Sodium Hydroxide
Water for Injections

儲存

AGGRASTAT 濃縮輸注液
儲存在 15-30°C 間。

包裝

AGGRASTAT 為 50 公撮小瓶裝之濃縮液。使用前需稀釋。

製造廠：Siegfried Hameln GmbH

Langes Feld 13 31789 Hameln, Germany

包裝廠：Orion Corporation (Espoo Plant)

Orionintie 1, FI-02200, Espoo, Finland

國外許可證持有者：Correvio International Sarl

Place des Alpes 4, 1201 Geneva, Switzerland

藥商：安沛國際有限公司

地址：10602 台北市大安區敦化南路二段 207 號 20 樓