

裕利股份有限公司 函

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3

聯絡人員：黃小姐

聯絡電話：02-25700064 分機：23601

聯絡傳真：02-25798587

電子信箱：haorder@zuelligpharma.com

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人*

發文日期：中華民國110年11月12日

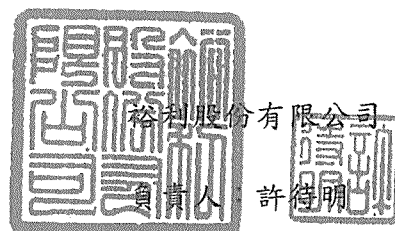
發文字號：110 裕字-第001456號

主旨：本公司銷售安沛國際有限公司之產品「AGGRASTAT CONCENTRATE FOR INFUSION雅瑞濃縮輸注液(衛署藥輸字第022606號)」製造廠、仿單、外盒、瓶身標籤變更事宜，如說明段。

說明

- 一、本公司銷售安沛國際有限公司之產品「AGGRASTAT CONCENTRATE FOR INFUSION雅瑞濃縮輸注液(衛署藥輸字第022606號)」承蒙 貴院採用，特此致謝。
- 二、接獲原廠通知，上述產品製造廠、仿單、外盒、瓶身標籤變更。
- 三、變更項目：
 1. 新廠在德國SIEGFRIED HAMELN GmbH (LANGES FELD 13 31789 HAMELN, GERMANY)。
 2. 仿單變更：用法用量內容增訂、適應症(僅文字修改)、藥品安全性資料更新。
 3. 外盒、瓶身標籤內容變更。
- 四、特此通知，敬請轉知 貴院相關單位，造成不便之處懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

附件：原廠公文、相關附件



正本

安沛國際有限公司

聯絡地址：台北市敦化南路二段 207 號 20 樓 A 室
連 絡 人：溫祐德
電 話：(02) 2730-3083
傳 真：(02) 2730-3098
電子郵件：yute.wen@tw.aspenpharma.com

105 台北市松山區南京東路四段 126 號 10 樓

受 文 者：裕利股份有限公司、吉程股份有限公司

發文日期：民國 110 年 11 月 10 日

發文字號：安(業)字第 110-051 號

速別：最速件

附件：產品變更前後對照圖。

主 旨：本公司產品「雅瑞濃縮輸注液 AGGRASTAT CONCENTRATE FOR INFUSION 衛署藥輸字第 022606 號」製造廠、仿單、外盒、瓶身標籤變更事由，如說明段。

說 明：

- 一. 本公司產品「雅瑞濃縮輸注液 AGGRASTAT CONCENTRATE FOR INFUSION 衛署藥輸字第 022606 號」批號 2057814 起製造廠、仿單、外盒、瓶身標籤變更。
- 二. 變更項目：
 1. 製造廠變更：新廠在德國 Siegfried Hameln GmbH (Langes Feld 13, 31789 Hameln, Lower Saxony, Germany)
 2. 仿單變更：用法用量內容增訂、適應症(僅文字修改)、藥品安全性資料更新
 3. 外盒、瓶身標籤內容變更
- 三. 本公司授權裕利/吉程股份有限公司代為轉呈各醫療院所，敬請轉知相關單位，造成不便之處，懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

正本：裕利股份有限公司、吉程股份有限公司

副本：

負 責 人：饒啟璋

正本

檔 號：

保存年限：

衛生福利部 函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號

傳 真：

聯絡人及電話：許寶文(02)2787-7675

電子郵件信箱：xav5611@fda.gov.tw

106

台北市敦化南路二段207號20樓

受文者：安沛國際有限公司

發文日期：中華民國109年7月13日

發文字號：衛授食字第1091407119號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：仿單核定本一份及藥品許可證正本一張

主旨：貴公司申請「雅瑞濃縮輸注液」(衛署藥輸字第022606號)適應症、用法用量及仿單變更一案(案號：1086030017)，本部同意，請查照。

說明：

一、復貴公司108年9月23日安(法)字第108-105號藥品變更登記申請書及109年6月18日安(法)字第109-060號函。

二、核准變更項目：

(一)適應症文字修正：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。

(二)用法用量及仿單變更：詳如核定本。

三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。

四、隨函檢還仿單核定本一份及藥品許可證正本一張。

正本：安沛國際有限公司

副本：

部長陳時中



正本

檔 號：

保存年限：

衛生福利部 函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號

傳 真：

聯絡人及電話：趙婉妤02-27877476

電子郵件信箱：Haro014@fda.gov.tw

106

台北市敦化南路二段207號20樓

受文者：安沛國際有限公司

發文日期：中華民國109年2月25日

發文字號：衛授食字第1086035377號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：

主旨：有關貴公司申請藥品許可證衛署藥輸字第022606號「雅瑞濃縮輸注液」製造廠、製程及國外許可證持有者變更一案（案號：1086035377），本部同意，請查照。

說明：

一、復貴公司108年11月20日安(法)字第108-108號藥品變更登記申請書。

二、核准變更項目：

(一)製造廠變更為「SIEGFRIED HAMELN GmbH (LANGES FELD 13 31789 HAMELN, GERMANY)」。

(二)製程變更。

(三)國外許可證持有者變更為「Correvio International Sarl (Place des Alpes 4, 1201 Geneva, Switzerland)」。

三、本品許可證正本俟變更案(案號：1086030017)辦畢後再行檢還。

四、自109年7月1日起，藥品許可證之「展延案」、「銷案」及「藥品上市後行政變更案」將採全面「藥品查驗登記審查暨線上申請作業平台」線上送件申請，紙本送件概不予受理。

正本：安沛國際有限公司

副本：

部長陳時中



正本

檔 號：
保存年限：

衛生福利部 函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號
傳 真：02-27877178
聯絡人及電話：彭筱雯02-27877149
電子郵件信箱：a9254256@fda.gov.tw

106

台北市敦化南路二段207號20樓

受文者：安沛國際有限公司

發文日期：中華民國108年9月11日
發文字號：衛授食字第1086019155號
速別：普通件
密等及解密條件或保密期限：
附件：

主旨：貴公司申復輸入藥品國外製造廠工廠資料（案號：10822R17號，原案號：10722057號）審查乙案，經核所附資料准予備查，核准事項如說明二，請 查照。

說明：

一、復貴公司108年6月27日安(法)字第108-68號函、108年7月3日安(法)字第108-70號函及108年9月3日安(法)字第108-095號函。

二、本案登記事項如下：

- (一)製造廠名稱：Siegfried Hameln GmbH。
- (二)製造廠地址：Langes Feld 13 31789 Hameln Germany。
- (三)核定編號：110-0544-4(PMF2111)。
- (四)核定劑型：注射液劑(最終滅菌-小容量)(不含特定毒性及危害物質)。
- (五)有效期限：110年9月10日。
- (六)代理輸入之藥商：安沛國際有限公司。

三、本案廠方出具該廠基本資料(SMF)與德國官方查廠報告簡化PMF之資料審查。

四、本案藥廠確效作業部分，廠方出具德國產品製售證明、確效與驗證摘要說明及原廠說明函，本部認知該廠已執



行確效作業，將另擇期安排查廠。

- 五、本案依107年6月11日衛授食字第1071103236號函西藥製造許可及GMP核定項目與作業內容之藥品劑型分類原則核定劑型，倘貴公司認為本函核定劑型須修正者，可於文到1個月內來函並檢附相關佐證資料辦理核定劑型修改。
- 六、依藥物製造許可及優良製造證明文件核發辦法規定，貴公司應於有效期間屆滿之六個月前，向本部食品藥物管理署主動申請檢查；前述核准之第(一)、(二)（以門牌整編者為限）及(六)項變更，應自變更事實發生之日起90日內申請變更登記；第(四)項變更，應重新申請檢查。
- 七、貴公司所持有之本GMP核備函倘經本部廢止或未持續申請定期檢查且逾原核定之有效期限而致失效時，本核備函相關之藥品許可證依本部食品藥物管理署（前行政院衛生署食品藥管理局）102年3月25日FDA藥字第1011408117號函規定處理。

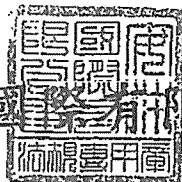
正本：安沛國際有限公司

副本：

部長陳時中

正本

安沛國際藥業有限公司



聯絡地址：台北市大安區敦化南路二段
207號20樓A室

電話：(02) 2730-3076

傳真：(02) 2730-3098

聯絡人：蔡慧穎

電子郵件：helen.tsai@tw.aspenpharma.com

11561 台北市南港區昆陽街161-2號

受文者：衛生福利部食品藥物管理署

發文日期：中華民國 110 年 3 月 30 日

發文字號：安(法)字第 110-024 號

速別：普通

密件及解密條件：

附件：如文。



主旨：申請辦理得德國製藥廠「SIEGFRIED HAMELN GMBH」(Langes Feld 13
31789 Hameln Germany)之定期檢查，檢附相關資料如說明段。

說明：

一、依相關公告，申請國外西藥製造廠定期檢查書面審查，檢附資料如下：

- (一) 輸入藥品國外製造廠定期檢查申請表；
- (二) 二年內重大變更說明正本(February 25, 2021)；
- (三) 製造廠 GMP 證書(替代當地衛生主管機關定期稽查報告)；
- (四) GMP 證書與正本相符切結書正本；
- (五) 原廠聲明書(無兼製暨無特殊類別藥品)正本(February 25, 2021)；
- (六) SMF 工廠基本資料(紙本及電子檔各一份)。
- (七) 以下部份資料將由製造廠直接寄送到貴署供審查：

1. SMF appendix 2 生產產品清單；
2. 生產區各房室作業標示；
3. 水系統 P&ID drawings；

二、本公司持有之藥證「雅瑞濃縮輸注液 Aggrastat Concentrate for Infusion
(衛署藥輸字第 022606 號)於 109 年 2 月 25 日獲貴署同意遷廠至案內
製造廠，迄本案送件日尚未有新廠產品輸入。依據「定期檢查執行配套
措施」，本案可免送品質檢討報告；第一批產品預計在 110 年 10 月到貨。

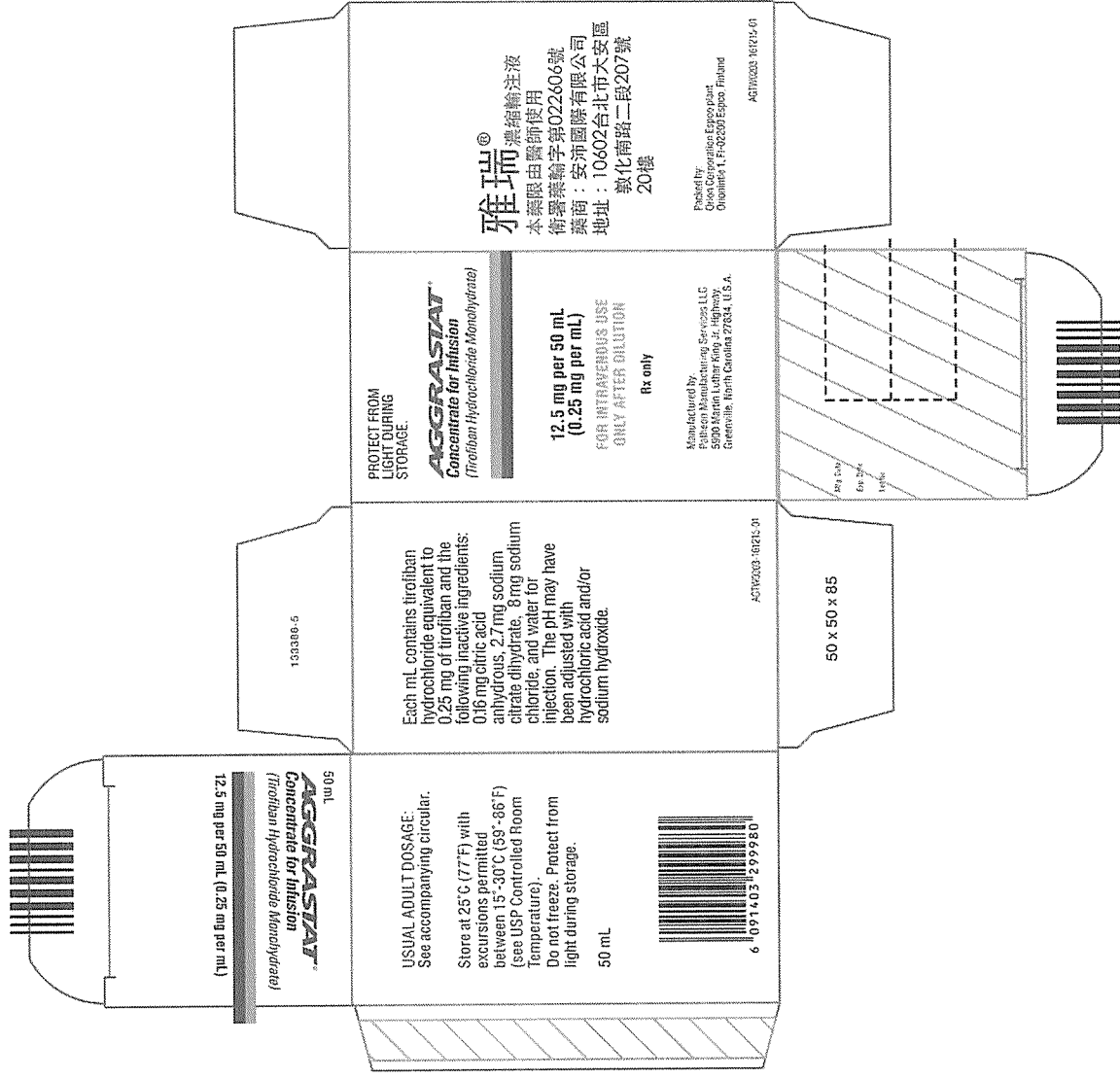
三、懇請貴署惠予審核。

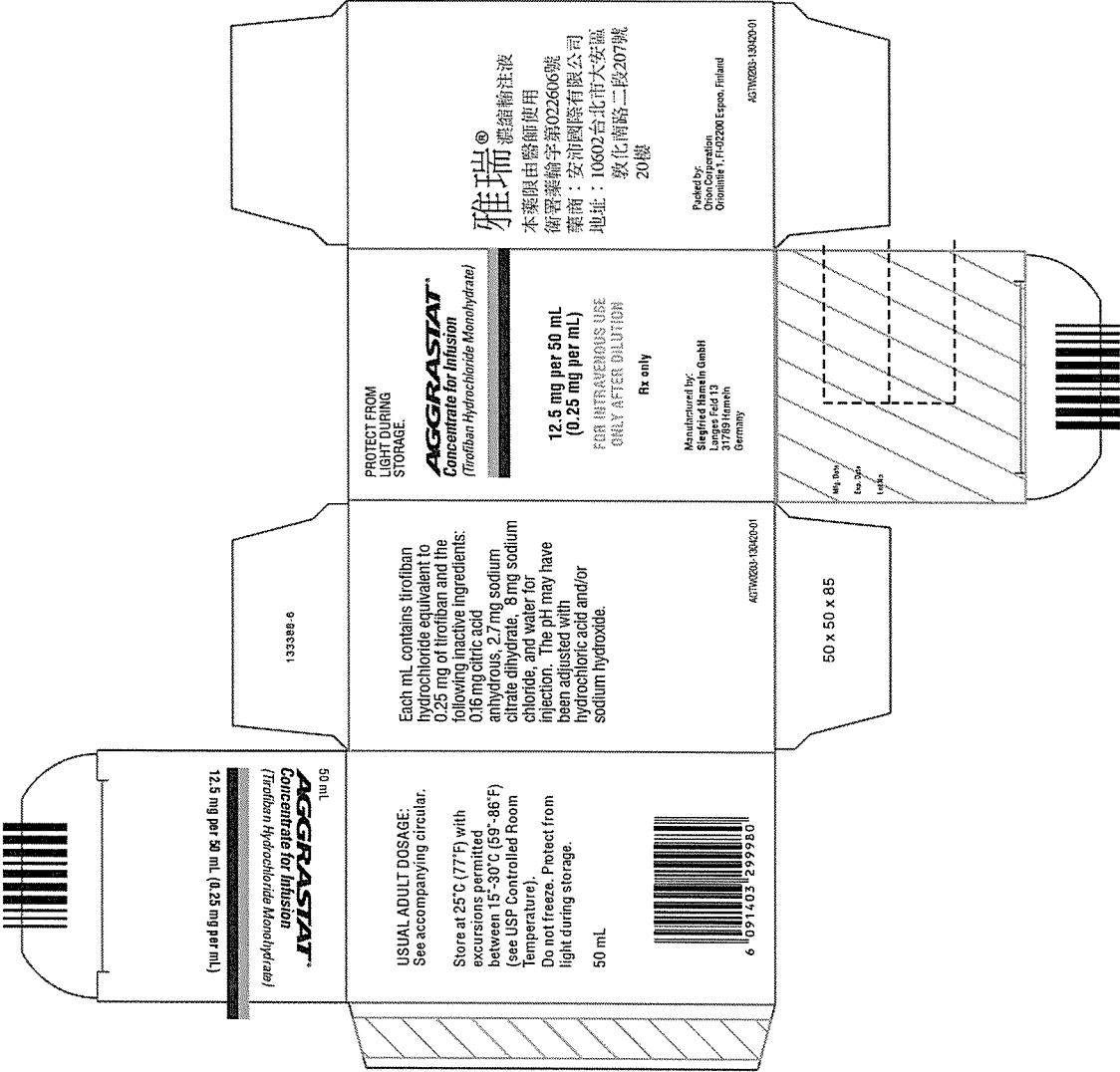
正本：衛生福利部食品藥物管理署

副本：

負責人：饒啟







變更前 瓶身貼標

修改後 瓶身貼標

50 mL

AGGRASTAT™ Concentrate for Infusion
(Trofentan Hydrochloride Monohydrate)

12.5 mg per 50 mL
(0.25 mg per mL)

FOR INTRAVENOUS USE ONLY AFTER DILUTION

Rx only

Patheon Manufacturing Services LLC, 5900 Martin Luther King Jr.
Highway, Greenville, North Carolina 27834, U.S.A.

AGTW0201-130118-00

USUAL ADULT DOSAGE

See accompanying circular.

Store at 25°C (77°F) with excursions permitted between 15°-30°C (59°-86°F) (see USP Controlled Room Temperature).

Do not freeze. Protect from light during storage.

50 mL

50 mL

AGGRASTAT™ Concentrate for Infusion
(Trofentan Hydrochloride Monohydrate)

12.5 mg per 50 mL
(0.25 mg per mL)

FOR INTRAVENOUS USE ONLY AFTER DILUTION

Rx only

Siegrfried Hameln GmbH
Langes Feld 13, 31789 Hameln, Germany

AGTW0201-030320-00

USUAL ADULT DOSAGE

See accompanying circular.

Store at 25°C (77°F) with excursions permitted between 15°-30°C (59°-86°F) (see USP Controlled Room Temperature).

Do not freeze. Protect from light during storage.

50 mL

出血注意事項

因為AGGRASAT會抑制血小板凝集，當使用其他會影響止血效果的藥物時，應小心謹慎。AGGRASAT併用血栓溶解劑的安全性尚未確立。AGGRASAT治療期間，必須監測病患是否有潛在出血的徵象。當需治療出血情形時，必須考慮停止使用AGGRASAT，亦可考慮進行輸血。曾有致命性出血之報導(見副作用)。

血管腔內介入：AGGRASAT對出血機率的增加有弊，尤其是對動脈腔內介入部位，股動脈插管入血管時須小心，但使用動脈腔內介入的技術，且經避免使用導管的後血液導管的技術(Seldinger-through and through technique) 股動脈鞘管去除後應迅速採取適當的止血措施。

實驗室檢驗之影響：AGGRASAT治療前，注射(bolus)或起始輸注 (loading infusion) 後，血小板內及體液治療應至少每天應監測血小板的數目、血紅素和血比容。 (如果有明顯下降時，應延遲監測的頻率) 當以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AGGRASAT和heparin，並採取適當的監控及治療措施。

此外，在治療前並監測部分凝血酶生成之活化時間(Activated partial thromboplastin time, APTT)，且必須以重複測定APTT的方式加以小心監測Heparin的抗凝作用，並據此調整其劑量(見用法用量)。當heparin與其他影響止血功能之藥物(GP IIb/IIIa受體拮抗劑)共同使用時，可能發生潛在之致命性出血症狀。

嚴重腎功能不全

根據臨床研究結果顯示，嚴重腎功能不全病人(肌酐清除率小於30 mL/min)的AGGRASAT血漿清除率會降低。這些病人使用AGGRASAT時，劑量必須降低(參見用法用量)。

懷孕

尚無以懷孕婦女為試驗對象的適當臨床試驗。僅有在孕婦大劑量對胎兒所造成危險性時，孕婦才可使用AGGRASAT。

授乳

尚未明確本藥是否會由乳汁排出。因為許多藥物會快速進入乳汁中，且對嬰兒造成嚴重不良反應，考慮本藥對母親的重要性以及應停止授乳或停藥。

兒童

兒童使用AGGRASAT的安全性及有效性尚未確立。

老年人

六十五歲以上(含六十五歲)老年人使用AGGRASAT的有效性與六十五歲以下者相當。老年人接受AGGRASAT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輕者高。AGGRASAT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，年輕者比年輕者高。然而非出血性副作用的發生率在AGGRASAT併用heparin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患群)。

藥物交互作用

曾進行AGGRASAT與aspirin和heparin交互作用的研究。AGGRASAT併用heparin和aspirin時，比單獨使用heparin或aspirin時，更易發生出血的情形(見副作用)。AGGRASAT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)在臨床試驗中，AGGRASAT會併用之製劑斷續、鈣離子通道阻斷劑、非甾體類抗炎藥及止痛劑(NSAIDs)相關斷續劑，並無具臨床意義的干擾交互作用產生。

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，比較服用下述任一藥物者與未服用者之Tirofiban血漿清除率。發現這些藥物對Tirofiban之血漿清除率並未產生具臨床意義之交互影響。這些藥物包括：acebutolol, acebutolol, acebutolol, acebutolol, acebutolol, acebutolol, 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 and temazepam。

副作用

AGGRASAT併用heparin和aspirin時最高與藥物相關的副作用是出血(試驗主持人通常將之紀錄為瘀血或輕微出血)。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(使用TIMI的評估結果)如下：

	PRISM PLUS* (不穩定性心絞痛/非Q波的心肌梗塞試驗) (低劑量治療組/高劑量治療組)		RESTORE* (不穩定性心絞痛/非Q波的心肌梗塞試驗) (低劑量治療組/高劑量治療組)	
	AGGRASAT+ Heparin (n=773) %	Heparin (n=797) %	AGGRASAT+ 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
前輸血	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出血或心包填塞(cardiac tamponade)
[‡] 輕微出血定義為血紅素降低值大於30 g/L，有確切出血部位，自發性或可導血尿(spontaneous gross hematuria)、吐血(hematemesis)或血便(hemoptysis)。

在PRISM PLUS試驗中，AGGRASAT併用heparin造成對照組(僅用heparin)並未有關內出血的報告。在RESTORE試驗中，輕微出血的發生率在AGGRASAT併用heparin組為0.3%，對照組(僅用heparin)為0.3%。在PRISM PLUS試驗中，輕微出血的出血發生率在AGGRASAT併用heparin組及對照組分別為0.0%及0.1%。在RESTORE試驗中，輕微出血的出血發生率在AGGRASAT併用heparin組及對照組分別為0.6%及0.3%。女性病患及老年人在併用AGGRASAT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患高。AGGRASAT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。副作用詳見副作用清單。(見用法用量、其他病患群)

併用AGGRASAT和heparin的病人比單獨使用heparin產生血小板減少的情形，停止使用AGGRASAT，血小板減少的情形和程度(血小板數目減少至90,000 cells/mm³以下的病人)為1.5%，血小板數目減少至50,000 cells/mm³以下病人為0.3%。合併使用heparin和血小板減少症之病人，再服用AGGRASAT和heparin後，其血小板數目減少。AGGRASAT併用heparin最常與藥物相關、非出血性且發生機率大於1%的副作用為：噁心(1.7%)、鼻衄(1.5%)和頭痛(1.1%)。在對照組噁心、發燒和頭痛的發生率分別為1.4%、1.1%和1.2%。

臨床試驗顯示，無論噁心、發燒或頭痛，其不良反應發生率相當。分別對男性病患及較年輕病患比較時，女性和較年輕病患的出血性不良反應發生率較高。然而這些副作用發生率在AGGRASAT併用heparin組及單獨使用heparin組是相當的(見大出血性不良反應)。

在TARGET(Do Tirofiban And Reopro Give Similar Efficacy Outcomes Trial)試驗中，以TIMI評估標準評估以AGGRASAT治療的病患大出血(major bleeding)的整體發生率，並不會明顯的減低併發症。在TARGET試驗中，併用heparin使用aspirin(而非有禁忌)和heparin。在此試驗中，以TIMI評估標準評估大出血的發生率分別為AGGRASAT 0.9%、abciximab 0.7%。而以TIMI評估標準評估輕微出血的發生率分別為AGGRASAT 2.8%、abciximab 4.3%。輕微出血發生率分別為AGGRASAT 0.04%、abciximab 0.04%。輕微出血的發生率分別為AGGRASAT 0.46%、abciximab 0.25%。以AGGRASAT治療的病患必須輸血的比率分別為1.3%。而以abciximab治療的病患必須輸血的比率分別為1.7%。

下列為上述之不良反應報告：
出血：體內出血、腹膜後出血(retroperitoneal bleeding)、心腔內出血(hemopericardium)及肺出血。有極少數致命性出血的報導、全血性、急性及/或嚴重的血小板數目減少可能伴隨發冷及低程度發燒。或出血的併發症(見上文)。**過敏反應：**嚴重的過敏反應包括anaphylactic reactions，所報導之反應，發生在以Tirofiban輸注之第一天、最初治療期間及再度以Tirofiban治療時。有些病患伴隨嚴重的血小板減少症血小板計數<10,000/mm³。

臨床檢驗值

併用AGGRASAT及heparin的病人最易觀察到的檢驗值不良反應為出血有弊。曾觀察到血紅素、血比容和血小板數目減少的情形，亦曾觀察到尿及粪便出現隱血或頻率增加的情形。

造藥

臨床試驗中，併用不精心而發生分別嚴重延遲起效注射(bolus)劑量和起始輸注(loading infusion)劑量五倍和二倍的過量情形，因不精心發生之過量程度維持輸注速率(maintenance infusion rate) 0.15 microgram/kg/min的9.6倍。最嚴重時最常見的情況是出血，主要是輕微的點狀出血和心導管插入部位的輕微出血(見注意事項之出血注意事項)。Tirofiban用量經評估病人的臨床狀況而調整產生或調整輸注的輸注量。AGGRASAT可以用上述方法調整。

儲存

適宜輸注液
儲存在15-30°C間，不可冷凍。儲存時避免光線照射。

包裝

AGGRASAT為50公撮小瓶裝之濃溶液，使用前請稀釋。

製造廠：Siegfried Hameln GmbH
Langes Feld 13
31789 Hameln
Germany
代理商：Orion Corporation, Espoo Plant, Orionintie 1, FI-02220, Espoo, Finland
總經銷：安濟國際有限公司
地址：10602台北市大安區敦化南路二段207號20樓

雅瑞®濃縮輸液

AGGRSTAT® Concentrate for Infusion (tirofiban hydrochloride)

本藥限由醫師使用
衛署藥輸字第 022605 號

治療分類

AGGRSTAT® (tirofiban hydrochloride) 為非肽類性之血小板的糖蛋白 IIb/IIIa 接受體拮抗劑，是一種血小板凝集抑制劑。

適應症

AGGRSTAT 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 段上升之急性冠心症 (NSTEMI-ACS) 發生缺血性心臟病發作，及用於預防患有症狀動脈硬化症狀而須接受冠狀動脈介入性治療 (PCI) 的病人發生治療期間發生於閉閉時所造成的心血管事件。

用法用量

AGGRSTAT 濃縮液必須先稀釋後才可以使用 (參見使用方法)。
AGGRSTAT 僅供靜脈注射，且應使用適當的注射裝置。AGGRSTAT 和 heparin 可共用相同的輸注管。
使用 AGGRSTAT 時，建議採用較正過的輸注裝置，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 段上升之急性冠心症 NSTEMI-ACS)：

AGGRSTAT 須按靜脈注射，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，應再輸注以 0.1 microgram/kg/min 之速率持續輸注。

下表為根據體重所給之劑量調整方法指引：

AGGRSTAT 濃縮液必須先稀釋後才使用 AGGRSTAT 輸注液濃度的方法：如「由濃縮液製備 AGGRSTAT 輸注液濃度的方法」所示					
大多數病人			嚴重腎功能不全病人		
病人體重 (公斤)	30 分鐘之起始輸注速率 (Loading Infusion Rate) (mg/min)	維持輸注速率 (Maintenance Infusion Rate) (mg/min)	30 分鐘之起始輸注速率 (Loading Infusion Rate) (mg/min)	維持輸注速率 (Maintenance Infusion Rate) (mg/min)	30 分鐘之起始輸注速率 (Loading Infusion Rate) (mg/min)
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	

在短期有效性的臨床研究中，AGGRSTAT 併用 heparin 持續輸注至少 48 小時，至多 108 小時，病人平均接受 AGGRSTAT 輸注 71.3 小時。執行血管攝影 (angiography) 期間可持續輸注，而且必須持續至經皮介入性治療 (PCI) 完成後 12 至 24 小時。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 小時可取出止血鞘 (arterial sheaths)。

經皮介入性治療 (PCI)

在接受經皮介入性治療 (PCI) 的病人開始使用 AGGRSTAT 時，須按靜脈注射，並與 heparin 併用。起始注射劑量 (initial bolus) 為 25 microgram/kg，注射時，至少三分鐘，接著以 0.15 microgram/kg/min 的速率持續輸注 12 至 24 小時，至多 48 小時。

下表為根據體重所給之劑量調整方法指引：

AGGRSTAT 濃縮液必須先稀釋後才使用 AGGRSTAT 輸注液濃度的方法：如「由濃縮液製備 AGGRSTAT 輸注液濃度的方法」所示						
大多數病人			嚴重腎功能不全病人			
病人體重 (公斤)	起始注射劑量 (Initial Bolus) (mg)	維持輸注速率 (Maintenance Infusion Rate) (mg/hr)	起始注射劑量 (Initial Bolus) (mg)	維持輸注速率 (Maintenance Infusion Rate) (mg/hr)	起始注射劑量 (Initial Bolus) (mg)	維持輸注速率 (Maintenance Infusion Rate) (mg/hr)
30-37	17	6	10	4	3	
38-45	21	7	10	4		
46-54	25	9	13	5	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	9		
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 秒時移除止血鞘。
嚴重腎功能不全的病人
嚴重腎功能不全的病人 (肌酐清除率 <30 mL/min)，使用 AGGRSTAT 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。女性病人須調整劑量。

使用方法

使用注射劑前應自測有無藥物及是否遵守一般注射劑及針筒的使用規定。

AGGRSTAT 濃縮液必須先稀釋後才使用：見下方由濃縮液製備 AGGRSTAT 輸注液的方法。

由濃縮液製備 AGGRSTAT 輸注液的方法：

- 自 250 mL 裝瓶內取出 5% 葡萄糖水溶液中抽出 50 mL 液，加入 50 mL 的 AGGRSTAT 濃縮液 (一瓶 50 mL 小瓶裝) 後，使最終濃度為 50 microgram/mL。使用前充分混合。
- 根據輸注方法，依醫藥說明書中提供之劑量。
- 任何未使用的靜脈輸注液必須丟棄。

AGGRSTAT 可與 atropine sulfate, dobutamine, dopamine, epinephrine HCl, furosemide, lidocaine, midazolam HCl, morphine sulfate, nitroglycerin, potassium chloride, propofol HCl 及 PEGD (tamoxifen) 注射劑共同使用而無一副作用。

AGGRSTAT 不可與 diclofenac 共同使用而無一副作用。

禁忌

對本藥中任一成分過敏之病人禁用 AGGRSTAT。
因為 AGGRSTAT 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：進行性出血、曾有顯性出血、30 天內曾發生中風、曾有顯性出血、例如：頭痛、腦神經血管性症狀等。
惡性高血壓、過去 3 個月內曾發生相關的結構性出血量大手術、嚴重肝衰竭以及先前曾注射 AGGRSTAT 而引發血小板減少症。

注意事項

AGGRSTAT 不建議用於下列的病人：

- 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病，或曾施行腎臟手術或碎石術
- 流行性出血性瘧疾
- 嚴重無法控制的低血壓 (收縮壓大於 160 mmHg 且/或舒張壓大於 110 mmHg)
- 急性心包炎
- 進行性或已有血管炎病史
- 出血性視網膜疾病
- 腎臟出血及血尿
- 重症腦內出血
- 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，包括血管溶解劑 (見藥物交互作用)
- AGGRSTAT 使用於下列的病人應小心：
- 最近 (一年內) 曾出血者，包括有胃腸出血或具有臨床意義之生殖道出血者
- 已知的凝血異常、血小板異常或血小板減少症
- 血小板數目小於 150,000 cells/mm³
- 最近一年內有腦血管疾病者
- 最近曾接受過椎外置管者 (epidural procedure)
- 心肺復甦
- 長期流淚病人
- 24 小時內曾發生非嚴重性血管穿刺
- 嚴重的急性或慢性心臟病
- 心臟性衰竭
- 輕至中度肝功能不全
- 紅血素濃度低於 11 g/dL 或血小板小於 34%
- 併用 non-thienopyridines P2Y₁₂ 抑制劑、adenosine, dipyridamole, sulfinpyrazone 或 prostacyclin

出血注意事項

因為 AGGRSTAT 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。AGGRSTAT 併用血栓溶解劑的有效性及安全性尚未確立，因此建議 AGGRSTAT 勿與血栓溶解劑併用。當病人有疑 慮必須進行冠狀動脈繞道 (coronary artery bypass graft, CABG) 手術時，應立即停用 AGGRSTAT。

AGGRSTAT 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 AGGRSTAT，亦可考慮進行輸血。

曾有致命性出血之報導 (見副作用)。

股動脈插入部位

AGGRSTAT 與出血率無增加有關，尤其是股動脈插管部位。股動脈插管插入血管時須小心，僅能由股動脈前面的血管穿刺，且應避免用穿過後血管。鑒於技術 (Seldinger-through and through technique) 股動脈插管除去後應密切觀察並採取適當的止血措施。

實驗室監測之監測

AGGRSTAT 注射 (bolus) 或起始輸注 (loading infusion) 後 6 小時內及往後治療期間至少每天應監測血小板數目。血紅素和血容積，如有明顯下降時，應增加監測的頻率。
發以 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。如果確定 為血小板減少症時，必須併用 AGGRSTAT 及 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性凝血活酶時間 (activated partial thromboplastin time, APTT)，且必須以適當測定 APTT 的方式加以小心監測。heparin 的抗凝作用，並能與假性血小板減少 (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) 共同使用時，可能發生潛在之致命性出血症狀。

給藥量

AGGRSTAT 濃縮液 每一小瓶 50 mL 的 AGGRSTAT 濃縮液，其總含量均為 180 毫克，對於輕微飲食的病人，應將此列入考量。

腎功能不全

臨床試驗顯示，肝臟清除率降低時，出血風險升高。AGGRSTAT 血藥濃度清除率降低，腎功能低下的人 (肌酐清除率低於 60 mL/min) 在 AGGRSTAT 治療期間應密切觀察是否有出血以及 heparin 的抗凝作用。嚴重腎功能不全病人 (肌酐清除率小於 30 mL/min) 的 AGGRSTAT 劑量應降低 50% (見用法用量)。

懷孕

目前尚無或僅有極少之 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 AGGRSTAT。

母乳

尚未明確本藥是否會由乳汁排出。動物實驗顯示，tirofiban hydrochloride 會排入乳汁中，因此無法排除對嬰兒的風險。在決定停止母乳或停止 AGGRSTAT 治療時，應同時考慮母乳對嬰兒及 AGGRSTAT 治療對母親兩方的益處。

兒童

尚無 AGGRSTAT 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 AGGRSTAT 的有效性和六十五歲以下者相當。老年人在接受 AGGRSTAT 及 heparin 合併使用後，出血事件發生率比年輕者高。AGGRSTAT 併用 heparin 所產生的出血危險性超過單獨使用 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，老年比年輕者高，然而非出血性副作用的發生率在 AGGRSTAT 併用 heparin 組與單獨使用 heparin 組是相當的。

老年人須調整劑量 (見用法用量之其他病人族群)。

藥物交互作用

當併用 AGGRSTAT 與 aspirin 及 heparin 交互作用的研究。
AGGRSTAT 併用 heparin 或 aspirin 時，比單獨使用 heparin 或 aspirin 時，更易發生出血的情形。AGGRSTAT 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)。AGGRSTAT 併用其他會影響止血效果的藥物 (如 warfarin) 時，應小心謹慎 (見注意事項之出血性事件)；AGGRSTAT 不建議併入血性凝血酶-同時或 AGGRSTAT 與肝素 48 小時內同時併用可能增加出血風險的劑量。例如口服抗凝劑、其他注射型 GP IIb/IIIa 抑制劑、噻吩類藥物 (dextran 溶液)。
AGGRSTAT 使用於上述情況的經驗不多，但出血風險將會升高。
在臨床試驗中，AGGRSTAT 會併用之型阻滯劑、鈣離子通道阻滯劑、非甾體類抗炎止痛劑 (NSAIDs) 和硝酸酯類，並無其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)：血小板受體抑制劑對缺血性症狀之治療之 752 位受試者，比較單獨用下述任一藥物與未服用者之 tirofiban 血液清除率，發現這些藥物對 tirofiban 之血液清除率並未產生其臨床意義之交互影響。這些藥物包括：acebutolol, acetylsalicylic acid, alprazolam, amiodipine, aspirin, atenolol, bromazepam, citalopram, diazepam, digoxin, diltiazem, doxazosin, enalapril, furosemide, glyburide, heparin, insulin, isosorbide, levothyroxine, lorazepam, lovastatin, metoprolol, metoprolol, morphine, nifedipine, nitrate 類, nifedipine, oxazepam, potassium chloride, propranolol, ranitidine, simvastatin, succinate 及 temazepam。

副作用

AGGRSTAT 併用 heparin 及 aspirin 時最常見與藥品相關的副作用是出血，通常為輕微的輕微皮膚出血或輕微的鼻出血或輕微的出血。
在 PRISM-PLUS 及 RESTORE (Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis) 試驗中，對治療結果和將接受有效性的隨機試驗試驗中，大出血和輕微出血的發生率 (按用 TIMI 的評估基準) 如下：

	PRISM-PLUS		RESTORE	
	(不穩定性心絞痛/非 Q 波的心肌梗塞試驗)		(急性冠狀動脈成形術/急性冠狀動脈化治療試驗)	
出血	AGGRSTAT + Heparin (n=172)	Heparin (n=172)	AGGRSTAT + Heparin (n=107)	Heparin (n=107)
大出血	1.4	0.6	2.2	1.6
(TIMI 評估基準) 4				
輕微出血	10.5	8.0	12.0	6.3
(TIMI 評估基準) 1				
實驗室出血	4.0	2.6	4.3	2.5

- 除非有禁忌，臨床試驗中的病人可服用 aspirin。
- 大出血定義為紅血素降低值大於 50 g/L，不論是否有確定部位的體內出血或心包積聚 (cardiac tamponade)。
- 小出血定義為紅血素降低值大於 30 g/L，有確切出血部位、自發性可視血尿 (spontaneous gross hematuria)、吐血 (hematemesis) 或咯血 (hemoptysis)。

在 PRISM-PLUS 試驗中，AGGRSTAT 併用 heparin 組與對照組 (僅用 heparin) 並未未顯出血的發作。在 RESTORE 試驗中，體內出血的發生率在 AGGRSTAT 併用 heparin 組為 0.3%，對照組 (僅用 heparin) 為 0.2%。在 PRISM-PLUS 試驗中，輕微出血的發生率在 AGGRSTAT 併用 heparin 組及對照組分別為 0.0% 和 0.1%。在 RESTORE 試驗中，輕微出血的發生率在 AGGRSTAT 併用 heparin 組及對照組分別為 0.6% 和 0.3%。女性病人及老年人在併用 AGGRSTAT 及 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。

AGGRSTAT 併用 heparin 所產生的出血危險性超過單獨使用 heparin，此情況不分年齡及性別皆然。這些症狀與併發症分別為：(見用法用量，其他病人族群)。
併用 AGGRSTAT 與 heparin 的病人比單獨使用 heparin 更易發生血小板減少的情形，停止使用 AGGRSTAT，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 1.5%，血小板數目減少至 90,000 cells/mm³ 以下的病人 0.3%。

發覺發覺前並無血小板減少症前史之病人，再度接受 GP IIb/IIIa 受體拮抗劑治療後，其血小板數目減少了。AGGRSTAT 併用 heparin 常見與藥物相關，非出血性副作用包括：1% 的副作用為：噁心 (1.7%)、發熱 (1.5%) 和頭痛 (1.1%)。在對照組中，發熱和頭痛的發生率分別為 0.4%、1.1% 和 1.2%。臨床試驗顯示，無熱、無頭痛、無無高血壓、無腦出血、無腦缺血、無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發生率較低。然而這些非出血性不良反應發生率在 AGGRSTAT 併用 heparin 組及單獨使用 heparin 組是相當的且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 評估基準評估大出血 (major bleeding) 的發生率分別為 AGGRSTAT 0.9%、abxiximab 0.7%；而以 TIMI 評估基準評估輕微出血 (minor bleeding) 的發生率分別為 AGGRSTAT 2.8%、abxiximab 4.3%。體內出血發生率分別為 AGGRSTAT 0.04%、abxiximab 0.04%；輕微出血的發生率分別為 AGGRSTAT 0.46%、abxiximab 0.25%；以 AGGRSTAT 治療的病人必須輸血的比率分別為 1.3%，而以 abxiximab 治療的病人必須輸血的比率分別為 1.7%。

上市後不良反應總覽

以下所列不良反應自於六個雙盲對照臨床試驗，共 1953 位病人接受 AGGRSTAT 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：總常見 (>1/100)，常見 (>1/100 至 <1/100)，不常見 (>1/1,000 至 <1/100)，罕見 (>1/10,000 至 <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總覽為自發性報告，且整體病人數不明確，因此無法估計真實的發生率，這類不良反應的發生率僅供參考。

臨床試驗及上市後通報之不良反應總覽

器官系統分類	臨床試驗			上市後通報
	總常見	常見	不常見	
血液及淋巴系統異常	總常見	常見	不常見	全身性出血或局部性出血 (出血量 <500 mL)
血液系統異常	總常見	常見	不常見	重症出血或局部性出血 (出血量 >500 mL)
心臟系統異常	總常見	常見	不常見	肺內出血、肺動脈梗塞、心絞痛
血管系統異常	總常見	常見	不常見	腦出血、腦缺血、出血
呼吸、胸膈及肺血管異常	總常見	常見	不常見	肺出血、肺動脈梗塞
腎臟系統異常	總常見	常見	不常見	腎出血、出血
皮膚及皮下組織異常	總常見	常見	不常見	皮膚出血、出血
發熱及發冷異常	總常見	常見	不常見	發熱、發冷
一般性副作用及注射部位不適	總常見	常見	不常見	發熱、發冷
頭痛、中樞及周邊神經系統異常	總常見	常見	不常見	發熱、發冷
其他	總常見	常見	不常見	發熱、發冷

臨床試驗

因為 AGGRSTAT 及 heparin 的病人最常發生出血性併發症，因此應密切觀察。應密切觀察出血量、血小板數目及血小板數目減少的情形，亦應觀察其他出血性併發症。

適應症

在臨床試驗中，曾因不小心而發生分別超過 100 倍於正常值 (0.01%) 的出血性併發症 (major bleeding) 有五次和二倍的過量情形。因不小心而發生之出血性併發症發生率分別為 0.01% 和 0.02% (見用法用量)。

- a) 過量症狀
過量時常見的症狀是出血，主要是粘膜炎出血和中等管插入部位的局部出血，另有少數額內出血和視網膜出血的案例(見注意事項中的出血注意事項)
- b) 過量處理
AGGRASTAT 過量時應評估病人的臨床狀況並暫停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 可以用遠析法移出體外。

臨床藥理學

作用機制

AGGRASTAT 為纖維蛋白原與 GPIIb/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凝集受體。AGGRASTAT 能以可逆性方式抑制血小板凝集(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 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 到達平衡狀態之分布體積約為 22-42 L。Tirofiban 會通過大量及免子的排泄。

代謝：分析尿液及質便中 ^{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，血液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，其注射劑量約有 66% 出現在尿液中，23% 排於糞便中。放射活性回收率約 91%。尿液及腸汁排泄為 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。約 69% 之血液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)

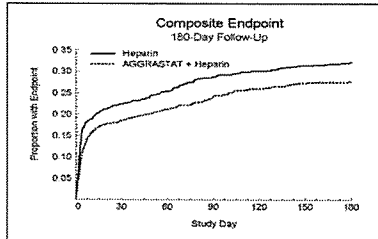
在一項多中心、隨機、平行、雙盲式，名為 PRISM PLUS (Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management - 只限於具有不穩定性徵象及症狀之病人) 的臨床試驗中，針對證實為不穩定性心絞痛/非 Q 波心肌梗塞的病人，評估 AGGRASTAT 與 heparin 併用，及單獨 heparin 之療效。在此試驗中，病人以隨機方式分成併用 AGGRASTAT (以 0.4 microgram/kg/min 的起始輸注速率持續注射 30 分鐘後，再以 0.1 microgram/kg/min 的速率維持輸注) 與 heparin (起始輸注劑量為 5,000 單位 IU)，之後每小時靜脈輸注 1,000 單位，直至劑量達到部分凝血酶激活時間 (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 均在最後一次胸腺注射後的 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)，而這段期間的持續使用 heparin 中，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，而有三個病人則僅使用 AGGRASTAT (見下列 PRISM Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management 試驗的敘述)。

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，是否出現增強性心肌梗塞 (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):				
心臟梗塞及死亡	4.9%	8.3%	42.8%	0.006
心臟梗塞	3.9%	7.0%	46.6%	0.006
死亡	1.9%	1.9%	-	-
增強性心肌梗塞	9.3%	12.7%	26.8%	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 23.8%。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術的病人中，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性梗塞程度顯著減少，同時發生缺血性冠狀動脈血流也有顯著的改善。

在 PRISM PLUS 的研究中，AGGRASTAT 的效益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 也比較，結果靜脈輸注 AGGRASTAT 四十八小時後，主要綜合試驗指標 (primary composite endpoint) (即增強性心肌梗塞、心臟梗塞或死亡) 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，由於死亡率之增加而致使單獨使用 AGGRASTAT 組(共 345 位病人)之數據安全性下降，然而再將這兩組試驗 (PRISM 和 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，進行過冠狀動脈球囊擴張術 (percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA) 或冠狀動脈粥狀硬化切除術的病人所作之隨機、雙盲、以安慰劑為對照之研究，在隨機分組中，病人以隨機方式分配使用 AGGRASTAT (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，所有病人都使用 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，因為急性血管閉阻復發性的缺血造成需要重複進行血管重建手術/冠狀動脈搭橋手術，重複進行目標血管之血管成形術或緊急血管支架置入。在第 30 天時，計算所有血管重建的病例，綜合試驗指標之危險率下降 17% (p=0.169)，然而血液血管成形術之後的第一天和第二天，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，還計對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=0.032)。

在 RESTORE 的試驗中，AGGRASTAT 的效益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綜合症。在手術期間開始時，病人以 AGGRASTAT 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 abxiximab (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，否則所有的病人都使用 aspirin 和 heparin，而大多數病人 (90%) 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/冠狀動脈搭橋手術，重複進行目標血管之血管成形術或緊急血管支架置入。在第 30 天，綜合試驗指標之 AGGRASTAT 治療組的發生率為 7.6%，而 abxiximab 治療組為 8.0% (p=0.033)。

ADVANCE 試驗以安慰劑為對照，研究 AGGRASTAT 25 microgram/kg 起始注射劑量應如何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和有效性，至少一處冠狀動脈血管管徑 $\geq 70\%$ 合併體積病，需要接受多處血管介入性治療或非 ST 段上升之急性冠心痛 (NSTEMI-ACS)，所有病人均接受未分級 (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 劑量組或 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 劑量維持輸注 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 160 (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) 或急性血管閉塞 (GPIIb/IIIa 抑制劑治療)。在意向治療 (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)，相對於安慰劑組，AGGRASTAT 治療組的死亡、心臟梗塞或 uTVR 綜合試驗指標顯著降低 (31% vs. 20%, HR 0.57, 95% CI 0.39-0.83, p=0.008)。

EVEREST 是一個隨機、開放標示的試驗，比較三種不同的治療劑量是療程：upstream AGGRASTAT 0.4 microgram/kg/min，開始於心臟搭橋手術 (CABG)，PCI AGGRASTAT 25 microgram/kg，開始於 PCI 前 10 分鐘；及 abxiximab 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 段上升之急性冠心痛 (NSTEMI-ACS) 病人於入院後 24 至 48 小時進行必要的心血管攝影及 PCI 治療。

在組織溶劑及藥物組合 (treatment) 釋出量之主要試驗指標方面，本研究結果顯示，upstream AGGRASTAT 治療組與 PCI 術後之 TIMI 心肌灌注 (TIMI) 流出量 (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) 且心臟肌酐指數 (MCE) 分數指標也有改善 (三個治療組分別為 0.88 $\pm$ 0.18 vs. 0.77 $\pm$ 0.32 vs. 0.71 $\pm$ 0.30, p<0.05)。相對於 PCI AGGRASTAT 25 microgram/kg 治療組，abxiximab 治療組，upstream AGGRASTAT 治療組在 PCI 術後之心臟肌酐指數 (cTNI) 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=0.016)，且 upstream AGGRASTAT 治療組在 PCI 術後之

cTNI 濃度也顯著低於 PCI AGGRASTAT 治療組 (3.8 $\pm$ 4.1 vs. 7.2 $\pm$ 12, p=0.015) 及 abxiximab 治療組 (3.8 $\pm$ 4.1 vs. 9 $\pm$ 13.8, p=0.0032)。比較 PCI AGGRASTAT 25 microgram/kg 治療組與 abxiximab 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)。

另外有數據比較 AGGRASTAT 25 microgram/kg 起始注射劑量治療與 abxiximab 的臨床試驗，這組超過 1,100 位非 ST 段上升之急性冠心痛 (NSTEMI-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 abxiximab 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 並未表現出劣於 abxiximab 的臨床試驗，綜合主要試驗指標 (30 天死亡、心肌梗塞或 uTVR) 的發生率顯示，abxiximab 在臨床指標試驗指標方面顯著較為有效，AGGRASTAT 治療組發生率為 7.6%，而 abxiximab 治療組則為 8.0% (p=0.033)，造成此差異的主要原因為 30 天心肌梗塞發生率顯著升高 (分別為 6.9% vs. 5.4%, p=0.04)。

賦形劑

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

儲存

AGGRASTAT 應於輸注液
時存在 15-30°C 間。

包裝

AGGRASTAT 為 50 公撮小瓶裝之濃縮液，使用前需稀釋。

TIR-2020-07

CDS V2015

aspen

製造廠

Siegfried Hameln GmbH

Langes Feld 13 31789 Hameln, Germany

廠址

Orion Corporation

Oriontieitie 1, FI-02200, Espoo, Finland

國外許可證

Corveio International Sati

持有者

Place des Alpes 4, 1201 Geneva, Switzerland

地址

安沛國際有限公司

10602 台北市大安區敦化南路二段 207 號 20 樓

LF-122178-01
133379-8

章節標題	變更前	變更後
適應症	AGGRASTAT 併用 heparin，可用於預防不穩定心絞痛病人或非 Q 波之心肌梗塞病人發生缺血性心臟併發症，及用於預防患有冠狀動脈缺血症狀而須接受冠狀動脈成形術或冠狀動脈粥狀硬化切除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。	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) ² 發生缺血性心臟病發作 ¹ ，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) ² 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。
全篇	病患	病人
	bolus	注射
	infusion	輸注
用法用量	(第三段) 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輸注 (loading 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)。 不穩定性心絞痛或非 Q 波的心肌梗塞： 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。執行冠狀動脈造影檢查期間可持續輸注本藥，而且必須持續至冠狀動脈成形術／冠狀動脈粥狀硬化切除完成後之 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)。 冠狀動脈成形術／冠狀動脈粥狀硬化切除 進行冠狀動脈成形術／冠狀動脈粥狀硬化切除的病人開始使用 AGGRASTAT 時，須採靜脈注射，並與 heparin 併用。起始注射劑量 (initial bolus) 為 10 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。 下表為根據體重所做之劑量調整方法指引	(第三段) 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)。 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)： 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)¹ 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)² 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)¹ 進行經皮冠狀動脈介入性治療(PCI)¹ 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 25² 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²。 下表為根據體重所做之劑量調整方法指引

章節標題	變更前	變更後																																																																																																																																																																								
	AGGRASTAT 必須先稀釋成與 AGGRASTAT Concentrate for Infusion 相同之濃度，如“由濃縮液製備 AGGRASTAT 輸注溶液的方法”所示 <table><tr><th rowspan="2">病人體重 (公斤)</th><th colspan="2">大多數病人</th><th colspan="2">大多數病人</th></tr><tr><th>起始輸注 (Bolus) 超過 3 分鐘</th><th>維持輸注速率 (Maintenance Infusion Rate)</th><th>起始輸注 (Bolus) 超過 3 分鐘</th><th>維持輸注速率 (Maintenance Infusion Rate)</th></tr><tr><td>30-37</td><td>7</td><td>6</td><td>4</td><td>3</td></tr><tr><td>38-45</td><td>8</td><td>8</td><td>4</td><td>4</td></tr><tr><td>46-54</td><td>10</td><td>9</td><td>5</td><td>5</td></tr><tr><td>55-62</td><td>11</td><td>11</td><td>6</td><td>6</td></tr><tr><td>63-70</td><td>12</td><td>12</td><td>7</td><td>6</td></tr><tr><td>71-79</td><td>14</td><td>14</td><td>8</td><td>7</td></tr><tr><td>80-87</td><td>15</td><td>15</td><td>9</td><td>8</td></tr><tr><td>88-95</td><td>17</td><td>17</td><td>9</td><td>9</td></tr><tr><td>96-104</td><td>20</td><td>18</td><td>10</td><td>9</td></tr><tr><td>105-112</td><td>22</td><td>20</td><td>11</td><td>10</td></tr><tr><td>113-120</td><td>23</td><td>21</td><td>12</td><td>11</td></tr><tr><td>121-128</td><td>25</td><td>22</td><td>13</td><td>12</td></tr><tr><td>129-137</td><td>26</td><td>24</td><td>13</td><td>12</td></tr><tr><td>138-145</td><td>28</td><td>26</td><td>14</td><td>13</td></tr><tr><td>146-153</td><td>30</td><td>27</td><td>15</td><td>14</td></tr></table> AGGRASTAT 維持輸注必須持續 26 小時。手術完成時，移除動脈鞘，停用 heparin，等到病人的活化凝血時間 (activated clotting time) 少於 180 秒時。 嚴重腎功能不全的病人 上述劑量表已明確指出，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)	病人體重 (公斤)	大多數病人		大多數病人		起始輸注 (Bolus) 超過 3 分鐘	維持輸注速率 (Maintenance Infusion Rate)	起始輸注 (Bolus) 超過 3 分鐘	維持輸注速率 (Maintenance Infusion Rate)	30-37	7	6	4	3	38-45	8	8	4	4	46-54	10	9	5	5	55-62	11	11	6	6	63-70	12	12	7	6	71-79	14	14	8	7	80-87	15	15	9	8	88-95	17	17	9	9	96-104	20	18	10	9	105-112	22	20	11	10	113-120	23	21	12	11	121-128	25	22	13	12	129-137	26	24	13	12	138-145	28	26	14	13	146-153	30	27	15	14	AGGRASTAT 濃縮液³ 必須先稀釋成與 AGGRASTAT 輸注溶液³ 相同之濃度，如“由濃縮液製備 AGGRASTAT 輸注溶液的方法”所示 <table><tr><th rowspan="2">病人體重 (公斤)</th><th colspan="2">大多數病人</th><th colspan="2">大多數病人</th></tr><tr><th>起始注射³ (Bolus) 超過 3 分鐘</th><th>維持輸注速率 (Maintenance Infusion Rate)</th><th>起始注射³ (Bolus) 超過 3 分鐘</th><th>維持輸注速率 (Maintenance Infusion Rate)</th></tr><tr><td>30-37</td><td>17</td><td>6</td><td>8</td><td>3</td></tr><tr><td>38-45</td><td>21</td><td>7</td><td>10</td><td>4</td></tr><tr><td>46-54</td><td>25</td><td>9</td><td>13</td><td>5</td></tr><tr><td>55-62</td><td>29</td><td>11</td><td>15</td><td>5</td></tr><tr><td>63-70</td><td>33</td><td>12</td><td>17</td><td>6</td></tr><tr><td>71-79</td><td>38</td><td>14</td><td>19</td><td>7</td></tr><tr><td>80-87</td><td>42</td><td>15</td><td>21</td><td>8</td></tr><tr><td>88-95</td><td>46</td><td>16</td><td>23</td><td>8</td></tr><tr><td>96-104</td><td>50</td><td>18</td><td>25</td><td>9</td></tr><tr><td>105-112</td><td>54</td><td>20</td><td>27</td><td>10</td></tr><tr><td>113-120</td><td>58</td><td>21</td><td>29</td><td>10</td></tr><tr><td>121-128</td><td>62</td><td>22</td><td>31</td><td>11</td></tr><tr><td>129-137</td><td>67</td><td>24</td><td>33</td><td>12</td></tr><tr><td>138-145</td><td>71</td><td>25</td><td>35</td><td>13</td></tr><tr><td>146-153</td><td>75</td><td>27</td><td>37</td><td>13</td></tr></table> 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。³ 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)	病人體重 (公斤)	大多數病人		大多數病人		起始注射 ³ (Bolus) 超過 3 分鐘	維持輸注速率 (Maintenance Infusion Rate)	起始注射 ³ (Bolus) 超過 3 分鐘	維持輸注速率 (Maintenance Infusion Rate)	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
病人體重 (公斤)	大多數病人		大多數病人																																																																																																																																																																							
	起始輸注 (Bolus) 超過 3 分鐘	維持輸注速率 (Maintenance Infusion Rate)	起始輸注 (Bolus) 超過 3 分鐘	維持輸注速率 (Maintenance Infusion Rate)																																																																																																																																																																						
30-37	7	6	4	3																																																																																																																																																																						
38-45	8	8	4	4																																																																																																																																																																						
46-54	10	9	5	5																																																																																																																																																																						
55-62	11	11	6	6																																																																																																																																																																						
63-70	12	12	7	6																																																																																																																																																																						
71-79	14	14	8	7																																																																																																																																																																						
80-87	15	15	9	8																																																																																																																																																																						
88-95	17	17	9	9																																																																																																																																																																						
96-104	20	18	10	9																																																																																																																																																																						
105-112	22	20	11	10																																																																																																																																																																						
113-120	23	21	12	11																																																																																																																																																																						
121-128	25	22	13	12																																																																																																																																																																						
129-137	26	24	13	12																																																																																																																																																																						
138-145	28	26	14	13																																																																																																																																																																						
146-153	30	27	15	14																																																																																																																																																																						
病人體重 (公斤)	大多數病人		大多數病人																																																																																																																																																																							
	起始注射 ³ (Bolus) 超過 3 分鐘	維持輸注速率 (Maintenance Infusion Rate)	起始注射 ³ (Bolus) 超過 3 分鐘	維持輸注速率 (Maintenance Infusion Rate)																																																																																																																																																																						
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																																																																																																																																																																						

章節標題	變更前	變更後
	使用方法： 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：	使用方法： 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：
禁忌	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、顱內腫瘤、動靜脈血管畸形或動脈瘤者；先前曾注射 AGGRASTAT 而引發血小板減少症者。	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	(無) AGGRASTAT 使用於下列的病應小心： - 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 - 最近一個月內曾施行大手術或曾經有嚴重身體創傷者 - 最近曾做過硬膜外處置者 (epidural procedure) - 其病史、症狀或檢驗及檢驗結果顯示有主動脈剝離者	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 週內曾施行器官切片或碎石術 - 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 - 進行性或有已知有血管炎病史 - 出血性視網膜疾病 - 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

章節標題	變更前	變更後
	- 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 - 出血性視網膜疾病 - 長期洗腎患者	- 長期洗腎患者 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
	<u>出血注意事項：</u> 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 併用血栓溶解劑的安全性尚未確立。	<u>出血注意事項：</u> 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及安全性尚未確立，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。
	<u>實驗室檢驗值之監測：</u> AGGRASTAT 治療前注射 (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)。	<u>實驗室檢驗值之監測：</u> 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)。
	(無)	<u>鈉含量：</u> 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。
	<u>嚴重腎功能不全</u> 根據臨床研究結果顯示，嚴重腎功能不全病人 (肌酸酐廓清率小於 30 mL/min) 的 AGGRASTAT 血漿排除率會降低，這些病人使用 AGGRASTAT 時，劑量必須降低 (參見用法用量)。	<u>腎功能不全</u> 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)。
	<u>懷孕</u> 尚無以懷孕婦女為試驗對象的適當臨床試驗，僅有在益處大於對胎兒所造成的危險性時，孕婦才可使用 AGGRASTAT。	<u>懷孕</u> 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。

章節標題	變更前	變更後
	授乳 尚未明確本藥是否會由乳汁排泄。因為許多藥物會排泄至乳汁中，且對嬰兒造成嚴重不良反應。考量本藥對母體的重要性以決定停止授乳或停藥。	授乳 尚未明確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 兒童使用 AGGRASTAT 的安全性及有效性尚未確立。	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 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患族群)。	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	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(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 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。
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(試驗在持人通常將之紀錄為渗血或輕微出血)。	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。
	併用 AGGRASTAT 與 heparin 的病人比對照組更容易產生血小板減少的情形。	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。

章節標題	變更前	變更後																																																												
上市後之不良反應報告	出血：顱內出血、腹膜後出血 (retroperitoneal bleeding)、心包積血 (hemopericardium) 及肺(肺泡)出血。有致死性出血的報導。 全身性：急性及/或嚴重的血小板數目減少並可能伴隨發冷及低程度發燒。或出血的併發症(見上文)。 過敏反應：嚴重的過敏反應包括 anaphylactic reactions。所報導之病歷發生在以 tirofiban 輸注之第一天。最初治療期間及再度以 tirofiban 治療時，有些病歷伴隨嚴重的血小板減少症(血小板計數 $<10,000/\text{mm}^3$)。	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($>1/10,000$至$<1/1,000$)、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 <table><tr><th></th><th colspan="3">臨床試驗</th><th>上市後通報</th></tr><tr><th>器官系統分類</th><th>極常見</th><th>常見</th><th>不常見</th><th>未明</th></tr><tr><td>血液及淋巴系統異常</td><td></td><td></td><td></td><td>急性及/或嚴重的血小板數目減少 ($<20,000/\text{mm}^3$)</td></tr><tr><td>免疫系統異常</td><td></td><td></td><td></td><td>重度過敏性反應，包括 anaphylactic reaction</td></tr><tr><td>神經系統異常</td><td>頭痛</td><td></td><td></td><td>顱內出血、脊椎硬膜外血腫</td></tr><tr><td>心臟異常</td><td></td><td></td><td></td><td>心包積血</td></tr><tr><td>血管異常</td><td>血腫</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>呼吸、胸部及縱隔異常</td><td></td><td>咯血、鼻出血</td><td></td><td>肺 (肺泡) 出血</td></tr><tr><td>胃腸道異常</td><td>噁心</td><td>口腔出血、牙齦出血</td><td>胃腸道出血、吐血</td><td>腹膜後出血</td></tr><tr><td>皮膚及皮下組織異常</td><td>瘀斑</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>腎及泌尿道異常</td><td></td><td>血尿</td><td></td><td></td></tr><tr><td>一般性異常及注射部位不適</td><td></td><td>發熱</td><td></td><td></td></tr></table>		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 ($<20,000/\text{mm}^3$)	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		
	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 ($<20,000/\text{mm}^3$)																																																										
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																																																												

章節標題	變更前	變更後			
		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
過量	過量時最常見的症狀是出血，主要是輕微的粘膜與皮膚出血和心導管插入部位的輕微出血(見注意事項之出血注意事項) Tirofiban 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。	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。			
藥動學	Tirofiban 之半衰期約為 2 小時，大部分係經由腎臟排泄的方式而由血漿中清除。其注射劑量約有 66% 出現在尿液中，23% 排於糞便中，兩處大多以原型 tirofiban 出現，其代謝物生成的量十分有限。 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。 (以下略)	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。 (第二～四段略) Tirofiban 會排泄於大鼠乳汁中。			

章節標題	變更前	變更後
臨床試驗	<u>經皮冠狀動脈手術 (Percutaneous Coronary Intervention, PCI)</u> TARGET (Do Tirofiban And Reopro Give Similar Efficacy Outcomes Trial) 試驗是一項病患數4,812位的隨機、雙盲、有療效對照藥品(active comparator)研究，這些病患均安排進行經皮冠狀動脈狀手術(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微候群。在手術剛開始時，病患以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，否則所有的病患均使用aspirin和heparin，而大多數病患(90%以上)也使用clopidogrel。 (無)	<u>經皮冠狀動脈介入性治療 (Percutaneous Coronary Intervention, PCI)</u> 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微候群。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，否則所有的病人都使用aspirin和heparin，而大多數病人(90%以上)也使用clopidogrel。 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≥70%合併糖尿病、需要接受多條血管介入性治療或非ST波段上升之急性冠症 (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或以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)。

章節標題	變更前	變更後
(無)		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症 (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 (cTni) 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 cTni 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)。
(無)		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%。
(無)		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)。造成此差異的主要原因為 30 天心肌梗塞發生率顯著升高 (分別為 6.9% vs. 5.4%; p=0.04)。