

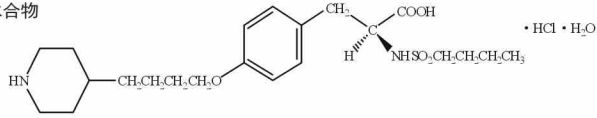
核准日期: 2018年07月31日
修订日期: 2018年10月23日
2020年03月25日

盐酸替罗非班氯化钠注射液说明书

请仔细阅读说明书在医师指导下使用

【药品名称】
通用名称: 盐酸替罗非班氯化钠注射液
英文名称: Tirofiban Hydrochloride and Sodium Chloride Injection
汉语拼音: Yansuan Tiliuofeiban Luhuana zhushuye
【成份】本品主要成分为盐酸替罗非班,
化学名称: N-(丁基磺酰基)-氧-[4-(4-哌啶基)丁基]-L-酪氨酸盐酸盐一水合物
化学结构式:

分子式: $C_{24}H_{36}N_2O_6S \cdot HCl \cdot H_2O$
分子量: 495.08
本品辅料为: 无水柠檬酸、氯化钠、柠檬酸钠、注射用水
【性状】本品为无色的澄明液体。



【适应症】
用于未次胸痛发作12小时之内且伴有ECG改变和/或心肌酶升高的非ST段抬高型急性冠脉综合征 (NSTEMI-ACS) 成年患者, 预防早期心肌梗死。最可能受益的患者是在急性心绞痛症状发作后头3~4天内具有较高心肌梗死风险的患者, 包括可能进行早期经皮冠状动脉介入术 (PCI) 的患者。
用于计划进行直接PCI的急性心肌梗死患者 (STEMI), 以减少重大心血管事件的发生。
本品应与普通肝素和阿司匹林一起使用。

【规格】
100 ml: 盐酸替罗非班 (按 $C_{24}H_{36}N_2O_6S$ 计) 5 mg与氯化钠 0.9g

【用法用量】
盐酸替罗非班注射液用浓溶液使用前必须稀释 (参见使用说明)。

本品仅供静脉使用, 需用无菌设备。本品可与普通肝素联用, 从同一液路输入。
建议用有刻度的输液器输入本品。必须注意避免长时间负荷输入。还应注意根据患者体重计算静脉推注剂量和滴注速率。
临床研究中患者除有禁忌症外, 均服用了阿司匹林。

非ST段抬高型急性冠脉综合征 (NSTEMI-ACS):

对于采用早期介入治疗策略且不准备在诊断后4~48小时内进行血管造影术的患者, 首先给予本品 $0.4 \mu g/kg/min$ 静脉输注30分钟, 继以 $0.1 \mu g/kg/min$ 的速率持续静脉滴注。本品应与普通肝素和口服抗血小板治疗药物一起给药, 口服抗血小板药物包括但不限于阿司匹林, 除非禁忌。

经皮冠状介入术 (PCI):

对于计划在诊断后4小时内进行PCI的NSTEMI-ACS患者或计划进行直接PCI的ST段抬高型急性心肌梗死患者 (STEMI), 应先给予本品 $25 \mu g/kg$ 快速静脉推注, 在3分钟内完成, 继以 $0.15 \mu g/kg/min$ 的速率维持静脉滴注12~24小时, 最长可达48小时。本品应与普通肝素和口服抗血小板治疗药物 (包括但不限于阿司匹林, 除非禁忌) 合用。
下表可作为按体重调整剂量的指南。

患者体重 (kg)	0.4 $\mu g/kg/min$ 负荷剂量方案, 大多数患者		0.4 $\mu g/kg/min$ 负荷剂量方案, 严重肾功能不全患者		25 $\mu g/kg$ 剂量静脉推注方案, 大多数患者		25 $\mu g/kg$ 剂量静脉推注方案, 严重肾功能不全患者	
	30min 负荷输注速率 (mL/hr)	维持输注速率 (mL/hr)	30min 负荷输注速率 (mL/hr)	维持输注速率 (mL/hr)	静脉推注 (mL)	维持输注速率 (mL/hr)	静脉推注 (mL)	维持输注速率 (mL/hr)
30-37	16	4	8	2	17	6	8	3
38-45	20	5	10	3	21	7	10	4
46-54	24	6	12	3	25	9	13	5
55-62	28	7	14	4	29	11	15	5
63-70	32	8	16	4	33	12	17	6
71-79	36	9	18	5	38	14	19	7
80-87	40	10	20	5	42	15	21	8
88-95	44	11	22	6	46	16	23	8
96-104	48	12	24	6	50	18	25	9
105-112	52	13	26	7	54	20	27	10
113-120	56	14	28	7	58	21	29	10
121-128	60	15	30	8	62	22	31	11
129-137	64	16	32	8	67	24	33	12
138-145	68	17	34	9	71	25	35	13
146-153	72	18	36	9	75	27	37	13

本品治疗开始和持续时间
对于采用早期介入治疗策略且不准备在诊断后4~48小时内进行血管造影术的NSTEMI-ACS患者, 应在确定诊断后开始本品 $0.4 \mu g/kg/min$ 负荷剂量给药方案, 建议的维持输注持续时间应至少为48小时。冠状动脉血管造影术期间可继续输注本品和普通肝素, 在血管成形术/经皮腔内斑块旋切术后应维持至少12小时, 且不超过24小时。一旦患者临床表现稳定并且主治医师没有计划进行任何冠状动脉介入手术, 应停止输注。整个治疗时间不超过108小时。如果NSTEMI-ACS患者在诊断后4小时内进行介入治疗, 应在PCI开始时给予本品 $25 \mu g/kg$ 剂量静脉推注方案, 输注应持续12~24小时, 最长可达48小时。对计划进行直接PCI的急性心肌梗死患者, 应在诊断后尽快开始 $25 \mu g/kg$ 剂量推注方案。

合并治疗 (普通肝素、口服抗血小板治疗, 包括阿司匹林):

采用普通肝素的治疗应以 $50-60U/kg$ 静脉推注开始, 然后以 $1,000U/h$ 剂量维持输注。调整肝素剂量, 以维持APTT约为正常值的2倍。
除非禁忌, 否则在本品治疗开始之前, 所有患者应接受口服抗血小板药物, 包括但不限于阿司匹林。应至少在本品输注期间持续这种治疗。
如果需要进行治疗性PCI, 那么在PCI后应停用肝素; 一旦凝血功能恢复正常, 例如, 当激活凝血时间 (ACT) 小于180秒时 (通常在停用肝素后2~6小时), 应撤去鞘管。
严重肾功能不全患者: 如上面调整剂量表所特别指出的, 对于严重肾功能不全的患者 (肌酐清除率小于 $30ml/min$), 本品的剂量应减少50% (参见注意事项, 严重肾功能不全, 药代动力学, 患者的特点, 肾功能不全)。
其他患者: 对于老年患者 (参见老年用药) 或女性患者不推荐调整剂量。

使用说明

如果溶液和容器允许的话, 胃肠道外药品在使用之前肉眼检查颗粒及变色。
盐酸替罗非班注射液用浓溶液使用前必须稀释 (参见由盐酸替罗非班注射液用浓溶液配制输注溶液的说明)。

由盐酸替罗非班注射液用浓溶液配制输注溶液的说明
1. 从一袋250ml的无菌生理盐水或5%的葡萄糖溶液中抽出50ml, 然后在剩余200ml溶液中加入50ml的本品 (从一个50ml小瓶中抽取), 得到的浓度为 $50 \mu g/ml$ 。在使用前要充分混匀。
2. 根据上述按体重调整的适当剂量给药。
3. 任何尚未使用的静脉溶液都必须丢弃。

本品可以与下列注射药物在同一条静脉输注线中使用, 如硫酸阿托品、多巴酚丁胺、多巴胺、盐酸肾上腺素、咪塞米、利多卡因、盐酸咪达唑仑、硫酸吗啡、硝酸甘油、氯化钾、盐酸普萘洛尔、及法莫替丁。但是, 本品不能与地西泮在同一条静脉输注线中使用。

【不良反应】

a. 安全性总结

当与肝素、阿司匹林和其它口服抗血小板药物联用时, 替罗非班治疗期间报告的最常见不良反应是出血, 通常涉及轻度皮肤粘膜出血或轻度导管插入部位出血。
胃肠道、颅内、痔和术后出血, 脊柱硬膜外血肿, 心外膜和肺 (肺泡) 出血也有报道。在关键性替罗非班研究中, TIMI严重出血和颅内出血的发生率分别为 $\leq 2.2\%$ 和 $< 0.1\%$ 。最严重的不良反应是致死性出血。
在关键性研究中, 替罗非班给药与血小板减少症 (血小板计数 $< 90,000/mm^3$) 有关; 在替罗非班和肝素联合治疗患者中血小板减少症的发生率为1.5%, 其中严重血小板减少症 (血小板计数 $< 50,000/mm^3$) 的发生率为0.3%。与肝素联用时, 与替罗非班有关的最常见非出血性药物不良反应为恶心 (1.7%)、发热 (1.5%) 和头痛 (1.1%)。

b. 不良反应总结表

下表中列出了基于六项双盲对照临床研究 (包括接受替罗非班联合肝素治疗的1953名患者) 的不良反应以及上市后经验报告的不良反应。在器官系统分类下, 按照发生频率的不同, 将不良反应分为以下几类: 非常常见 ($> 1/10$)、常见 ($\geq 1/100 - < 1/10$)、不常见 ($\geq 1/1,000 - < 1/100$)、罕见 ($\geq 1/10,000 - < 1/1,000$)、非常罕见 ($< 1/10,000$) 和不明 (无法根据已有数据估算)。由于上市后事件来自不确定大小的群体的自发报告, 所以无法确定它们的确切发生频率。因此, 这些不良反应的发生率分类为不明。

在临床研究和上市后经验中的不良反应

系统器官分类	临床研究			上市后经验
	非常常见	常见	不常见	不明
血液及淋巴系统				急性和/或严重 ($< 20,000/mm^3$) 血小板计数减少
免疫系统				严重过敏反应, 包括速发过敏反应。
神经系统疾病	头痛			颅内出血, 脊柱硬膜外血肿
心脏				心包积液
血管	水肿			
呼吸系统、胸及纵隔		咯血, 鼻衄		肺 (肺泡) 出血
胃肠道		口腔出血、牙龈出血	胃肠道出血、呕血	腹膜后出血
皮肤及皮下组织	恶心			
肾脏及泌尿系统	瘀斑			
全身性及给药部位反应		血尿		
各类损伤、中毒及手术并发症	术后出血*	血管穿刺部位出血		
各类检查	大便隐血或尿隐血	血细胞比容和血红蛋白降低, 血小板计数 $< 90,000/mm^3$	血小板计数 $< 50,000/mm^3$	

*主要与导管插入部位相关。

c. 特定不良反应的描述

出血
当采用 $0.4 \mu g/kg/min$ 输注方案和 $25 \mu g/kg$ 剂量推注方案, 严重出血并发症的发生率较低且没有显著性升高。
在PRISM-PLUS研究中, 使用替罗非班 $0.4 \mu g/kg/min$ 输注方案, 替罗非班与肝素联合治疗的TIMI标准严重出血的发生率为1.4%, 单独肝素治疗的发生率为0.8%。替罗非班与肝素联合治疗时, TIMI轻度出血的发生率为10.5%, 单独肝素治疗的发生率为8.0%。替罗非班与肝素联合使用的患者中, 接受输血的百分比为4.0%, 单独使用肝素的百分比为2.8%。
从ADVANCE研究获得的数据表明, 出血事件的数量少, 且与安慰剂组相比没有显著性升高。两组均无TIMI严重出血, 无输血。使用替罗非班 $25 \mu g/kg$ 剂量方案的TIMI轻度出血为4%, 对比在安慰剂组的发生率为1% ($p=0.19$)。
在On-Time 2研究中, 在替罗非班 $25 \mu g/kg$ 剂量推注方案组和对照组之间, TIMI严重出血的发生率 (3.4%对比2.9%, $p=0.58$) 和TIMI轻度出血的发生率 (5.9%对比4.4%, $p=0.206$) 没有显著性差异。
在MULTISTRATEGY研究中, 替罗非班 $25 \mu g/kg$ 剂量方案与标准剂量阿昔单抗方案进行比较, TIMI严重出血的发生率 (2.4%对比1.6%, $p=0.44$) 或轻度出血的发生率 (4.8%对比6.2%, $p=0.4$) 没有显著性差异。
基于一项荟萃分析中对出血性并发症的评估 (4076名ACS患者), 与安慰剂相比, 替罗非班 $25 \mu g/kg$ 剂量推注方案没有显著增加严重出血或血小板减少的发生率。在替罗非班 $25 \mu g/kg$ 推注方案与阿昔单抗对比的试验中, 单个试验的研究结果未显示两种治疗之间的严重出血有显著性差异。

血小板减少症
在II期和III期临床研究中, 与单用肝素治疗的对照组相比, 替罗非班与肝素联合治疗组趋向于更易发生血小板计数下降。当停用替罗非班后, 这些下降是可逆的。在没有既往血小板减少症史的患者中, 重新给予GPIIb/IIIa受体拮抗药时也可能观察到血小板减少, 且可能伴随寒战、低热或出血并发症。
对比 $25 \mu g/kg$ 剂量推注方案与阿昔单抗的研究分析, 结果显示替罗非班的心血管事件发生率明显更低 (0.45%对比1.7%; OR=0.31; $p=0.004$)。

过敏反应

在替罗非班初始治疗 (也在第一天) 和再次给药过程中, 均可能发生严重过敏反应 (如支气管痉挛、荨麻疹), 包括速发过敏反应。一些病例还伴随严重血小板减少 (血小板计数 $< 10,000/mm^3$)。

实验室化验结果

接受本品与肝素联合治疗的患者最常见的实验室不良事件与出血相关。发现有血红蛋白、红细胞压积和血小板计数下降。也可见尿和大便隐血增加。

【禁忌】

本品禁用于对其任何成份过敏的患者。也禁用于那些以前使用本品出现血小板减少的患者。

由于抑制血小板聚集可增加出血的危险, 所以本品禁用于具有下述情况的患者:
· 在30天内卒中史或任何出血性卒中史。
· 已知的颅内疾病史 (如肿瘤、动静脉畸形、动脉瘤)。
· 活动性或近期 (在治疗之前30天内) 临床相关出血史 (如胃肠道出血)。
· 恶性高血压。
· 在过去6周内相关创伤或重大外科手术干预。
· 血小板减少症 (血小板计数 $< 100,000/mm^3$)、血小板功能障碍。
· 凝血障碍 (如凝血酶原时间 > 1.3 倍正常值或INR [国际标准化比值] > 1.5)。
· 重度肝衰竭。

【注意事项】

不推荐替罗非班单独给药。
关于替罗非班与依诺肝素联用的经验有限。替罗非班联合依诺肝素的疗效尚未确立。尚未确定替罗非班与其它低分子量肝素使用的安全性和疗效。
在下述疾病和状况下使用盐酸替罗非班的经验不足; 但是, 怀疑会增加出血的风险。因此, 盐酸替罗非班不推荐用于:

· 在过去两周内进行过创伤性或长时间心肺复苏、器官活检或碎石术
· 既往重度创伤或大手术 > 6 周但 < 3 个月
· 在过去3个月内活动性胃溃疡
· 未控制的高血压 ($> 180/110mmHg$)
· 急性心包炎
· 活动性血管炎或已知血管炎病史
· 怀疑主动脉夹层形成
· 出血性视网膜病

- 大便隐血或血尿
 - 溶栓治疗
 - 一定程度上增加出血风险的合并用药。
- 在下述情况和患者群中，替罗非班应谨慎使用：
- 近期发生临床相关的出血（小于1年）
 - 在替罗非班给药之前24小时内进行过不可压迫性血管穿刺
 - 近期进行过硬膜外手术（包括腰穿和脊髓麻醉）
 - 重度急性或慢性心力衰竭
 - 心源性休克
 - 轻度至中度肝功能不全
 - 血小板计数 < 150,000/mm³，已知的凝血障碍、血小板功能障碍或血小板减少病史
 - 血红蛋白浓度 < 11g/dl 或血细胞比容 < 34%
 - 合并使用噻氯匹啶、氯吡格雷、腺苷、双嘧达莫、磺吡酮以及前列环素

出血的预防

因为替罗非班抑制血小板聚集，所以与其它影响止血的药物合用时应当谨慎。本品与溶栓药物联用的安全性尚未确定，因此，不建议本品与溶栓药合并使用。

如果出现需要紧急冠脉旁路移植术（CABG）或需要主动脉内球囊反搏术的情况，应立即停用。

本品治疗期间，应监测病人有无潜在的出血。当出血需要治疗时，应考虑停止使用本品。也要考虑是否需要输血。

曾有报导发生致命性出血（见不良反应）。

股动脉穿刺部位：本品可轻度增加出血的发生率，特别是在股动脉鞘管穿刺部位。当要进行血管穿刺时要注意确保只穿透股动脉的前壁。鞘管拔出后要注意正确止血并密切观察。

实验室监测：在本品治疗前、推注或负荷推注后6小时内以及治疗期间至少每天要监测血小板计数、血红蛋白和血球压积（如果证实有显著下降需更频繁）。在原先接受过血小板糖蛋白IIb/IIIa受体拮抗剂的病人应当考虑尽早监测血小板计数。如果病人的血小板计数下降到小于90000/mm³，则需要复查血小板计数以排除假性血小板减少。如果已证实有血小板减少，则须停用本品和肝素，并进行适当监测和治疗。

此外，在治疗前后应测定活化部分凝血酶原时间（APTT），并且应当反复测定APTT以密切监测肝素的抗凝效应并据此调整剂量（见用法用量）。有可能发生潜在致命性出血，特别是肝素与影响止血的其它产品如血小板糖蛋白IIb/IIIa受体拮抗剂联用时尤其可能。

严重肾功能不全

在临床研究中，已证明有严重肾功能不全（肌酐清除率小于30ml/min）的患者其替罗非班血浆清除率下降。对于这样的病人应减少50%的剂量（参见用法用量）。临床研究证据表明，随着肌酐清除率下降，替罗非班血浆清除率也相应降低，出血风险有升高趋势。因此，对肾功能减低（肌酐清除率 < 60 mL/min）患者治疗期间应仔细监测出血事件以及肝素效应。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

本品尚未在妊娠妇女进行适当且对照良好的研究。在妊娠期间，本品只可用于已证明对胎儿潜在的益处大于潜在的危险时。

在大鼠中，替罗非班可泌入乳汁。尚不知替罗非班是否从人的乳汁排泄。因许多药物可以排泄到入乳汁中，而且可能对哺乳的婴儿产生不良反应，所以要根据此药对母亲的重要性来决定是中断哺乳还是中断药物治疗。

【儿童用药】

年龄小于18岁儿童用药的安全性和有效性尚未确定，因此，不建议在该人群中使用。

【老年用药】

在临床研究中，替罗非班对老年病人（≥65岁）的有效性以及对年轻病人（<65岁）的相似。老年病人接受本品和肝素联合治疗或者肝素单独治疗比年轻病人有较高的出血发生率。不考虑年龄因素，接受本品与肝素联合治疗的病人与单独应用肝素的病人相比其出血危险性的增加相似。非出血性不良事件的总发生率在老年患者要高一些（与年轻患者相比）；但在老年患者中，本品与肝素联合治疗和肝素单独治疗相比，非出血性不良事件的发生率相似。不需要调整剂量（参见用法用量，其他病人）。

【女性患者和低体重患者】

女性患者出血并发症发生率高于男性患者。低体重患者出血发生率高于高体重患者。因此，在这些患者中使用本品应谨慎，并仔细监测肝素效应（参见用法用量，其他患者）。

【药物相互作用】

已对替罗非班与阿司匹林和肝素的相互作用进行了研究。

本品与肝素和阿司匹林联用时，比单独使用肝素和阿司匹林出血的发生率增加（参见不良反应）。当本品与其它影响止血的药物（如华法林）合用时应谨慎（参见注意事项，出血的预防）。

因可能增加出血风险，在溶栓治疗中不推荐给予本品（与溶栓治疗合用或溶栓治疗后48小时内）。不建议本品与口服抗凝药、其他血小板GP IIb/IIIa抑制剂及葡萄糖溶液等明确增加出血风险的药物合并使用。

在临床研究中本品已与β-阻滞剂、钙拮抗剂、非甾体类抗炎药（NSAIDs）及硝酸酯类联用，未见有临床意义的不良相互作用。

在PRISM研究（血小板受体抑制对缺血综合征的治疗）一个亚组的病人（n=762）中，接受下列药物之一的患者的替罗非班血浆清除率与未接受这些药物的病人的血浆清除率相似，这些药物对替罗非班血浆清除率没有具临床意义的相互作用。这些药物是：醋丁洛尔、醋氯酚、阿普唑仑、氨氯地平、阿司匹林、阿替洛尔、溴西泮、卡托普利、地西泮、地高辛、地尔硫卓、多库酯钠、依那普利、咪塞米、优降糖、肝素、胰岛素、异山梨醇、左旋甲状腺素、劳拉西泮、洛伐他汀、甲氧氯普胺、美托洛尔、吗啡、硝苯地平、硝酸酯类、奥美拉唑、奥沙西泮、氯化钾、普萘洛尔、雷尼替丁、辛伐他汀、硫酸铝和替马西洋。

【药物过量】

在临床研究过程中，曾由于疏忽发生盐酸替罗非班用药过量，最高达50 μg/kg（三分钟推注）或1.2 μg/kg/min（初始推注）。也发生过高达1.47 μg/kg/min（维持输注速率）的用药过量。

a) 用药过量的症状

用药过量的症状最常见报告为出血，通常是在心导管插入术中动脉穿刺部位的粘膜出血和局部出血，但也有颅内出血和腹膜后出血的单独病例报道。

b) 措施

盐酸替罗非班用药过量，应根据患者的状况和经治医生的评估进行处理。如果需要治疗出血，应停止替罗非班输注。还应该考虑血液和/或血小板的输注。替罗非班可通过血液透析清除。

【临床试验】

不稳定心绞痛/无Q波心肌梗死

在这项多中心、随机、平行分组、双盲的PRISM PLUS（血小板受体抑制来控制缺血性症状—患者受限于不稳定的体征和症状）试验中，针对有病史记录的不稳定心绞痛/无Q波心肌梗死患者，评价比较了AGGRASAT联合肝素与肝素单用。在这项试验中，患者随机化后要么接受AGGRASAT（先给予负荷量0.4 μg/kg/分钟推注30分钟，随后给予维持量0.10 μg/kg/分）和肝素（快速推注5000单位（U），随后以1000 U/小时的给药速度静滴，维持活化部分凝血酶原时间（APTT）大约为对照组的2倍），要么接受肝素单用（快速推注5000单位（U），随后以1000 U/小时的给药速度静滴，维持APTT大约为对照组的2倍）。除非禁忌，否则所有患者伴随使用阿司匹林。AGGRASAT治疗开始于最近一次胸痛发作后12小时内。患者接受48小时的试验药物治疗使病情稳定，随后如果有指征可接受血管造影和血管成形术/经皮腔内斑块旋切术，同时继续接受AGGRASAT治疗。AGGRASAT的给药时间通常最小为48小时，而且可以持续给药至108小时；平均来说，患者接受AGGRASAT的给药时间为71.3小时。第3组患者接受了AGGRASAT单用治疗[参见下面的PRISM试验（血小板受体抑制来控制缺血性症状）描述]。

该试验的主要终点是下列方面的综合：顽固性缺血、新发心肌梗塞和AGGRASAT给药7天时的死亡情况。在主要终点方面，总体综合指数的风险降低31.6%，心肌梗塞和死亡的综合风险降低42.8%。结果见表1。

表1 心肌梗塞事件（7天）

终点	AGGRASAT+肝素 (n=773)	肝素 (n=797)	风险降低	P值
综合终点各要素	12.9%	17.9%	31.6%	0.004
心肌梗塞和死亡	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%	-	-
顽固性缺血	9.3%	12.7%	29.6%	0.023

早期的临床收益维持至30天，而对于大部分各要素来说则维持至6个月。在30天时，综合终点的风险降低了21.8%；另外，死亡和心肌梗塞综合后的风险降低了29.8%。在6个月时，综合终点的风险降低了18.9%；而死亡和心肌梗塞综合后的风险降低了22.5%。综合终点在7天、30天和6个月时的风险降低情况参见下面的Kaplan-Meier曲线。

在PRISM PLUS试验中接受血管成形术/经皮腔内斑块旋切术的30%患者中，试验药物开始治疗30天时的术后综合终点风险降低45.7%，死亡和心肌梗塞综合后的风险降低43.2%。

PRISM PLUS中的亚组试验结果表明，与肝素单用相比，AGGRASAT联合肝素治疗患者中血管造影显示的血栓程度显著降低。另外，受累冠脉的血流量显著改善。在PRISM PLUS试验中，无论年龄和性别如何，AGGRASAT所带来的收益是一致的。

在随机、平行分组、双盲的PRISM试验中，已经在不稳定心绞痛/无Q波心肌梗死患者中比较了AGGRASAT单用（n=1616）与肝素单用。在AGGRASAT输注48小时后的主要综合终点（顽固性缺血、心肌梗塞或死亡）风险明显降低。在30天时，综合终点结果与应用肝素时的观察结果相似；但是与肝素相比，死亡发生率显著降低。在PRISM PLUS试验中，由于7天时的死亡率升高，所以数据安全性监测委员会在期中分析时将AGGRASAT单用组（n=345）结束。但是，这两项试验（PRISM和PRISM PLUS）的数据合并分析结果表明，AGGRASAT单用对死亡率（7天和30天时）的影响与肝素单用的影响相似。

经皮冠状介入治疗（PCI）

ADVANCE研究在进行择期或紧急PCI的患者中确定了AGGRASAT 25 μg/kg剂量推注方案与安慰剂比较的安全性和有效性，这些患者表现出高风险特征，包括至少有一段冠状动脉狭窄≥70%和糖尿病，需要多血管干预或NSTE-ACS。所有患者接受普通肝素、阿司匹林和噻吩比吡啶负荷剂量，随后接受维持治疗。总共202例患者被随机分配至AGGRASAT组（25 μg/kg静脉推注、在3分钟内完成，随后连续静脉推注0.15 μg/kg/min、持续24~48小时）或安慰剂组，在PCI之前立即给药。

主要终点为手术后180天的中位随访期内，死亡、非致死性MI、紧急靶血管重建术（uTVR）或血栓形成挽救GP IIb/IIIa抑制剂的复合终点。

在意向治疗人群中，安慰剂组和AGGRASAT组主要终点的累积发生率分别为35%和20%（危险比（HR）为0.51 [95%置信区间（CI）为0.29至0.88]；p=0.01）。与安慰剂相比，在AGGRASAT组中，死亡、MI或uTVR的复合终点显著减少（31%对比20%，HR为0.57，95%CI为0.39-0.83）；p=0.048。

EVEREST试验是一项随机化、开放标签试验，比较在冠状动脉监护病房中开始的上游0.4 μg/kg/min负荷剂量方案与在PCI之前10分钟开始的AGGRASAT 25 μg/kg剂量推注方案或阿昔单抗0.25mg/kg方案。所有患者另外还接受阿司匹林和噻吩比吡啶。93例入组试验的NSTE-ACS患者在入院24~48小时内视情况而定进行血管造影和PCI。

关于组织水平灌注和肌钙蛋白I释放的主要终点，EVEREST的结果确定PCI后TIMI心肌灌注分级（TMPG）0/1的发生率显著降低（分别是6.2%、20%和35.5%；p=0.015）和PCI后MCE评分指数显著改善（分别为0.88±0.18、0.77±0.32和0.71±0.30；p<0.05）。

在使用上游AGGRASAT方案治疗的患者中，与PCI 25 μg/kg剂量推注AGGRASAT或阿昔单抗进行比较，术后心肌肌钙蛋白I（cTnI）升高的发生率显著降低（分别为9.4%、30%和38.7%；p=0.018）。与PCI AGGRASAT（3.8±4.1与7.2±12；p=0.015）和阿昔单抗（3.8±4.1与9±13.8；p=0.0002）相比，AGGRASAT上游方案的PCI后的cTnI水平也显著降低。PCI AGGRASAT 25 μg/kg剂量推注和阿昔单抗方案之间的比较表明，PCI后TMPG 0/1的发生率没有显著性差异（20%对比35%；p=非显著性）。

ON-TIME 2试验是一个多中心、前瞻性、随机化、对照临床试验，目的是在计划进行直接PCI的STEMI患者中，评估早期25 μg/kg剂量推注AGGRASAT方案的作用。所有患者均接受阿司匹林、噻吩比吡啶600mg负荷剂量和普通肝素。根据预定的标准，允许使用AGGRASAT挽救方案。该研究在两个阶段完成：一个先行的开放标签阶段（n=414），随后是更大的双盲阶段（n=984）。预定的、两个阶段数据的汇总分析，用于评价常规25 μg/kg剂量推注方案与对照组相比的作用，通过定义30天的主要心血管不良事件（MACE）率为主要终点（死亡、复发性MI和uTVR）来考察。

在该汇总分析中，与对照组相比，AGGRASAT的早期启用显著降低30天的MACE（5.8%与8.6%；p=0.043）。此外，AGGRASAT组全因死亡的死亡率有显著性降低的趋势（AGGRASAT组2.2%，对照组4.1%；p=0.051）。这种死亡率降低主要是由于中心源性死亡的减少（2.1%对比3.6%；p=0.086）。在1年随访（次要终点）时，死亡率差异保持不变（全因死亡率，3.7%对比5.8%，p=0.078；中心源性死亡率，2.5%对比4.4%；p=0.061）。

在进行直接PCI的患者（汇总分析研究人群的86%）中，30天（AGGRASAT组中为1.0%，对照组中为3.9%；p=0.001）和1年（AGGRASAT组中为2.4%，对照组中为5.5%；p=0.007）时AGGRASAT组的死亡率均显著降低。

MULTISTRATEGY研究是一项开放标签、2×2因子、跨国试验，在STEMI患者中，比较当与西罗莫司洗脱（SES）支架或裸金属支架（BMS）一起使用时AGGRASAT（n=372）与阿昔单抗（n=372）的疗效。在血管造影过程中，在动脉鞘管插入之前给予AGGRASAT（推注25 μg/kg，随后以0.15 μg/kg/min持续推注18至24小时）或阿昔单抗（推注0.25mg/kg，随后以0.125 μg/kg/min推注12小时）。所有患者均接受普通肝素、阿司匹林和噻吩比吡啶。

药物比较的主要终点是累积ST段回落，表示为在最后一次球囊充气后90分钟内实现至少50%恢复的患者比例，并以该终点检验AGGRASAT不劣于阿昔单抗的假设。

在意向治疗人群中，ST段抬高恢复至少50%的患者百分比在AGGRASAT（85.3%）和阿昔单抗（83.6%）之间没有显著性差异，证实了AGGRASAT相对于阿昔单抗的非劣效性（AGGRASAT比阿昔单抗的RR为1.020；97.5%CI为0.958-1.086；非劣性p<0.001）。

在30天时，阿昔单抗和AGGRASAT的MACE发生率相似（分别为4.3%和4.0%；p=0.85）；在8个月时，这些结果保持不变（分别为12.4%和9.9%；p=0.30）。

一项荟萃分析评估了AGGRASAT 25 μg/kg剂量推注方案与阿昔单抗的疗效（包括2213例ACS患者，ACS患者中包含NSTEMI和STEMI患者），结果表明，30天时，在两种药物之间死亡或MI的比值比（OR）没有任何显著性差异（OR为0.87 [0.56-1.35]；p=0.54）。同样地，在AGGRASAT和阿昔单抗之间，30天死亡率没有显著性差异（OR为0.73 [0.36-1.47]；p=0.38）。此外，在最长随访时，在AGGRASAT和阿昔单抗之间，死亡或MI的发生率没有显著性差异（OR为0.84 [0.59-1.21]；p=0.35）。

在TARGET研究中，采用替罗非班10 μg/kg静脉推注、随后以0.15 μg/kg/min剂量输注，替罗非班未达到相对于阿昔单抗的非劣效性：复合主要终点（在30天时死亡、MI或uTVR）的发生率表明，阿昔单抗在临床相关性终点上更有效，替罗非班组为7.6%、阿昔单抗组为6.0%（p=0.038），这主要是由于在30天时MI发生率显著升高引起的（分别为6.9%对比5.4%；p=0.04）。

【药理毒理】

药理作用

替罗非班是纤维蛋白原与GP IIb/IIIa受体结合的可逆性拮抗剂；这种受体是涉及血小板聚集的主要血小板表面受体。当静脉给药时，替罗非班剂量和浓度依赖性抑制血小板聚集。

毒理研究

遗传毒性

替罗非班体外微生物突变试验、V-79哺乳细胞突变试验结果为阴性。体外碱洗脱和体外染色体畸变试验未见直接遗传毒性。雄性小鼠静脉给予替罗非班剂量达5mg/kg（按体表面积进行比较时，约为人类每日最大推荐剂量的3倍），未见诱导骨髓细胞染色体畸变。

生殖毒性

雄性大鼠和雌性大鼠静脉注射给予替罗非班剂量达5mg/kg/日（按体表面积进行比较时，约为人类每日最大推荐剂量的5倍），未见对生育力和生殖功能的明显影响。

妊娠大鼠和妊娠兔静脉注射替罗非班剂量达5mg/kg/天（按体表面积进行比较时，分别为每日推荐最大人类剂量的5倍和13倍），未见对胎仔生长发育的明显影响，替罗非班能透过胎盘。在大鼠乳汁中有较高分布。

【药代动力学】

在0.01~25 μg/ml的浓度范围内，替罗非班与血浆蛋白结合率呈浓度非依赖性。人体血浆中不结合部分为35%。替罗非班的稳态分布容积范围为22~42升。替罗非班可以通过大鼠及兔的胎盘。

分析以¹⁴C标记替罗非班在尿液及粪便中的代谢产物情况，表明其放射性主要来自原型替罗非班，循环血浆放射性主要来自原型替罗非班（用药后达10小时），这些资料提示替罗非班的代谢有限。

在健康人中以¹⁴C标记替罗非班给一次静脉剂量后，66%的放射性在尿液中回收，23%的放射性在粪便中回收，放射性的总回收率为91%。替罗非班主要经肾和胆汁排泄。

在健康人中替罗非班血浆清除率范围从213至314 ml/min，肾脏清除率占血浆清除率的39.6%。半衰期范围从1.4至1.8小时。

在冠心病病人中替罗非班血浆清除率范围从152至267 ml/min。肾脏清除率占血浆清除率的39%，半衰期范围从1.9至2.2小时。

患者的特点：

性别：冠心病病人中替罗非班血浆清除率男女相似。

老年人：年龄≥65岁的老年冠心病病人比≤65岁较年轻病人的替罗非班血浆清除率约低19~26%。

种族：不同种族病人未见血浆清除率有差异。

冠状动脉疾病：在不稳定型心绞痛或NSTEMI患者中，血浆清除率约200ml/min，肾清除率约为血浆清除率的39%。半衰期约为2小时。

肝功能不全：在轻中度肝功能不全病人中，替罗非班血浆清除率与健康人没有明显差别。

肾功能不全：临床研究数据显示，替罗非班在肾功能减退患者中的血浆清除率降低，依赖于肌酐清除率的损害程度。在肌酐清除率小于30ml/min的患者（包括血液透析患者）中，替罗非班血浆清除率降低至有临床相关程度（超过50%）。替罗非班可经血液透析清除。

【贮藏】

避光，密封保存。

【包装】中性硼硅玻璃输液瓶，100ml/瓶/盒。

【有效期】18个月

【执行标准】国家药品监督管理局标准 YBH02162018

【批准文号】国药准字H20183306

【上市许可持有人】【生产企业】

企业名称：西安万隆制药股份有限公司

注册地址：西安市高新区新型工业园创新路5号

生产地址：杨凌农业高新技术产业示范区永安路2号

邮政编码：712100

电 话：029-85692858 85692852

传 真：029-85692860

网 址：http://www.xawalong.com