

核准日期: 2020 年 06 月 17 日
修改日期: 2021 年 01 月 07 日
修改日期: 2021 年 11 月 18 日



优立维®

硫酸氢氯吡格雷片

说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名: 硫酸氢氯吡格雷片
英文名称: Clopidogrel Bisulfate Tablets
汉语拼音: Liusuānhǎnglǐbīgēléi Piàn

【成份】

本品主要成份为: 硫酸氢氯吡格雷, 化学名称: S(+)-2, 2- 氧-氨基-2- (4,5,6,7-四唑噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基) 乙酰胺甲磺酸盐

其结构式为:

分子式: C₁₆H₁₄ClN₅O₂·S₂H₂SO₄
分子量: 419.90

【性状】

本品为薄膜衣片, 除去包衣后, 显白色或类白色。

【适应症】

氯吡格雷用于以下患者的动脉粥样硬化血栓形成事件的一级预防:

- 近期心肌梗死患者 (从几天到小于35天), 近期缺血性卒中患者 (从7天到小于6个月) 或确诊外周动脉粥样硬化疾病的患者。
- 急性冠脉综合征的患者
- 非ST段抬高性急性冠脉综合征 (包括不稳定性心绞痛或非Q波心肌梗死), 包括经皮冠状动脉介入术后置入支架的患者, 与阿司匹林合用。
- 用于ST段抬高性急性冠脉综合征患者, 与阿司匹林联合, 可合并在溶栓治疗中使用。

【规格】

75mg (按C₁₆H₁₄ClN₅O₂·SH)

【用法用量】

- 成人和老年人
氯吡格雷的推荐剂量为75mg, 每日一次, 口服, 可与或不与食物同服。
对于急性冠脉综合征的患者:
· 非ST段抬高性急性冠脉综合征 (不稳定性心绞痛或非Q波心肌梗死) 患者, 应以单次负荷量氯吡格雷300mg开始 (合用阿司匹林75mg-325mg/日), 然后以75mg每日1次连续服药。由于服用较高剂量的阿司匹林有较高的出血危险性, 故推荐阿司匹林的每日维持剂量不应超过100mg, 最佳疗程尚未正式确定, 临床试验资料支持用药12个月, 用药3个月后表现出最大效果。
· ST段抬高性急性心肌梗死: 应以负荷量氯吡格雷开始, 然后以75mg每日1次, 合用阿司匹林, 可合用或不合用溶栓剂。对于年龄超过75岁的患者, 不使用氯吡格雷负荷剂量。在症状出现后应尽早开始联合治疗, 并至少用药4周。目前还没有研究对联合使用氯吡格雷和阿司匹林超过4周后的获益进行证实。
· 近期心肌梗死患者 (从几天到小于35天), 近期缺血性卒中患者 (从7天到小于6个月) 或确诊外周动脉粥样硬化疾病的患者: 推荐剂量为每天75mg。
· 如果漏服:
· 在常规服药时间的12小时之内漏服: 患者应立即补服一次标准剂量, 并按照常规服药时间服用下一次剂量;
· 超过常规服药时间12小时之后漏服: 患者应在下次常规服药时间服用标准剂量, 无需剂量加倍。
· 儿童和未成年人: 18岁以下患者的安全性尚未建立。
· 肾功能损伤: 对于肾功能损伤患者的治疗经验有限。 (参见【注意事项】)
· 肝功能损伤: 对于有出血倾向的中度肝损伤患者的治疗经验有限。 (参见【注意事项】)

【不良反应】

已在44000多例患者中对氯吡格雷的安全性进行了评价, 其中12000例患者治疗不少于1年。在CAPRIE, CURE, CLARITY和COMMIT中观察到的临床相关不良反应应在以下进行讨论。在CAPRIE研究中, 与阿司匹林325mg/日相比, 氯吡格雷75mg/日的耐受性良好。在该研究中, 氯吡格雷的总体耐受性与阿司匹林相似。与年龄、性别及种族无关。除临床研究经验外, 还有不良反应的自发报告。

在临床研究和上市后报告中出血是最常见的不良反应, 常在治疗的第一个月内发生。
在CAPRIE研究, 接受氯吡格雷或阿司匹林治疗的患者, 出血事件的总体发生率均为7.3%, 氯吡格雷严重事件发生率: 阿司匹林相似。

在CURE研究中, 在外科手术前停药5天以上的患者, 冠状动脉搭桥术后7天内发生大出血的不多。在搭桥术的5天内继续接受治疗的患者, 氯吡格雷+阿司匹林、安慰剂+阿司匹林的事件发生率分别为9.6%、6.3%。

在CLARITY 研究中, 与安慰剂+阿司匹林组相比, 氯吡格雷+阿司匹林组出血增加, 大出血发生率两组相似。在按血栓特征、溶栓剂类型或有无溶栓治疗划分的亚组中情况一致。

在COMMIT 研究中, 体内出血和体内大出血的总体发生率较低。且在两组中较为相似。
临床研究及自发报告的不利不良反应见下表, 不良反应的发生率定义为: 常见 (≥ 1/100, <1/10); 不常见 (≥ 1/1000, <1/100); 罕见 (≥ 1/10000, <1/10000); 非常罕见 (<1/10000), 未知 (依现有数据而不能确定)。在每个器官系统分枝中, 不良反应按其严重程度递减排列。

系统器官分类	常见	不常见	罕见	非常罕见, 未知*
血液和淋巴系统异常	血小板减少症, 白细胞减少症, 嗜中性粒细胞增多	血小板减少症, 白细胞减少症, 嗜中性粒细胞增多	中性粒细胞减少症, 包括严重的中性粒细胞减少	血栓性血小板减少性紫癜 (TTP), 再生障碍性贫血, 全血细胞减少症, 粒细胞减少症, 严重的血小板减少症, 获得性血小板减少症, 粒细胞减少症, 贫血
心脏异常				过敏性冠脉综合征 (血管痉挛性冠状动脉收缩/过敏反应/过敏反应) 特征由氯吡格雷引起的过敏反应
免疫系统异常				血清病, 过敏反应, 哮喘并斑丘疹相互有过敏反应 (例如荨麻疹固定和普拉克酮) (见【注意事项】)
精神异常				幻觉, 意识混乱
神经系统异常		颅内出血 (报道致命), 头痛, 感觉异常, 头晕, 视觉障碍		味觉紊乱, 味觉丧失
眼耳异常		眼出血 (结膜, 眼眶, 视网膜)		
耳及迷路异常			眩晕	
血管异常	血肿			严重出血, 手术创面出血, 血膜炎, 低血压
呼吸系统、胸及纵膈异常	鼻出血			呼吸道出血 (咳血, 肺部出血), 支气管炎, 间质性肺炎, 嗜酸性粒细胞性肺炎
胃肠道系统异常	胃出血, 腹泻, 腹痛, 消化不良	胃溃疡和十二指肠溃疡, 胃出血, 呕吐, 恶心, 便秘, 胃气胀	腹膜炎出血	致命的胃溃疡及腹膜炎出血, 胰腺炎, 大肠炎 (包括溃疡性结肠炎或淋巴细胞性结肠炎), 口腔炎
肝胆系统异常				急性肝衰竭, 肝炎, 肝功能检查异常
皮肤和皮下组织异常	瘀伤	皮疹, 瘙痒, 皮肤炎 (药疹)		大疱性皮肤 (中毒性表皮坏死脱落形皮炎, Stevens-Johnson综合征, 多形红斑, 急性泛发性发疹性脓疱病 (AGEP)), 血管性水肿, 药物诱发的超敏反应综合征, 药疹伴嗜酸性粒细胞增多和全身症状综合征 (DRESS), 荨麻疹, 湿疹, 红斑剥脱性皮炎, 皮肤苔藓样
肌肉骨骼及结缔组织异常				骨髓炎 (关节节肿), 关节炎, 关节痛, 肌痛

系统器官分类	常见	不常见	罕见	非常罕见, 未知*
肾脏和泌尿系统异常		血尿		肾小球肾炎, 血肌酐升高
生殖系统和乳腺异常				男性乳腺发育
全身性疾病或给药部位各种反应	注射部位出血			发热
检查		出血时间延长, 中性粒细胞减少, 血小板减少		

*与服用氯吡格雷相关的信息为“未知”。

【禁忌】

- 1. 对活体物质或本品任一成份过敏。
- 2. 严重的肝脏损害。
- 3. 活动性溃疡性出血, 如消化性溃疡或颅内出血。

【注意事项】

出血及血液学异常

由于出血和血液学不良反应的危险性, 在治疗过程中一旦出血的临床症状, 就应立即考虑进行血细胞计数和/或其它适当的检查。与其它抗血小板药物一样, 因创伤、外科手术或其它病理状态使出血危险性增加的可能和接受阿司匹林、非甾体抗炎药 (NSAIDs) 包括Cox-2抑制剂、肝素、血小板糖蛋白 II b/IIIa (GP II b/IIIa) 抗凝剂、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRIs) 和5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs) 或溶栓剂治疗的患者应慎用氯吡格雷, 应对病人进行密切随访, 注意出血包括隐性的出血任何体征, 特别是在治疗的最初几周和/或心脏介入治疗、外科手术之后, 因可能使出血加重, 不推荐氯吡格雷与华法林合用。

在需要进行择期手术的患者中, 如抗血小板治疗并非必须, 则应在术前7天停用氯吡格雷。在安排任何手术前和服用任何新药前, 病人应告知医生正在服用氯吡格雷。氯吡格雷延长出血时间, 患有出血性疾病 (特别是肾脏、眼内疾病) 的患者慎用。

应告诉患者, 当服用氯吡格雷 (单用或与阿司匹林合用) 时止血时间可能比往常长, 同时病人应向医生报告异常出血情况 (部位和出血时间)。

停药

应避免中断治疗, 如果必须停用氯吡格雷, 需尽早恢复用药。过早停用氯吡格雷可能导致心血管事件的风险增加。

血栓性血小板减少性紫癜 (TTP)。

应用氯吡格雷极少引起血栓性血小板减少性紫癜 (TTP), 有时在停药后 (<2周) 用药后出现。TTP可能威胁病人的生命, 其特征为血小板减少、微血管病性溶血性贫血、有神经系统异常表现、肾功能损害或发热。TTP是一种需要紧急治疗的情况, 包括进行血浆置换。

近期缺血性卒至:

由于缺乏数据, 在急性缺血性卒中发作后7天内不推荐服用氯吡格雷。

获得性血小板:

在应用氯吡格雷后, 曾有获得性血小板病病例的报告。在有明确的外体活血部分凝血活酶时间 (aPTT) 延长伴或不伴出血时, 应考虑停用氯吡格雷。确诊的获得性血小板病患者, 应由专科医生管理和治疗, 应停用氯吡格雷。

遗传性血小板50-2C15 (CYP2C19)。

通过药理学: CYP2C19代谢患者中, 服用推荐剂量的氯吡格雷其活性代谢物的血药浓度减低, 抗血小板作用降低。现有检测患者CYP2C19基因型的方法。

由于氯吡格雷部分地通过CYP2C19代谢为其活性代谢物, 服用抑制此酶活性的药物可能降低氯吡格雷转化为活性代谢物的水平。药物相互作用临床相关意义尚不能确定。不推荐联合使用强效或中度CYP2C19抑制剂。

再次发生缺血性卒中的风险较高的近期短暂性缺血事件或缺血性卒中的患者, 阿司匹林和氯吡格雷联合用药显示出比单用氯吡格雷更有效, 然而增加出血的风险。

与噻吩并吡啶交叉过敏反应:

噻吩并吡啶可引起交叉过敏反应, 例如皮疹、血管性水肿或血液学不良反应, 例如血小板减少和中性粒细胞减少症。因已有噻吩并吡啶之间发生交叉过敏反应的报道, 应患者对其噻吩并吡啶 (例如噻氯匹定和普拉格雷) 的过敏史进行评价 (如不良反应), 居住对一种噻吩并吡啶出现过敏反应和/或血液学不良反应的患者, 对另一种噻吩并吡啶出现相同或其他不良反应的风险可能增加。建议监测交叉反应。

肾功能损害:

肾功能损害患者应用氯吡格雷的经验有限, 所以, 这些患者应慎用氯吡格雷。

肝功能损害:

对于可能有出血倾向的中度肝脏疾病患者, 由于对这类病人使用氯吡格雷的经验有限, 因此在这类患者中应慎用氯吡格雷。

哺乳期:

本品含有乳糖, 患有罕见的遗传性疾病-半乳糖不耐症、Lapp乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良的患者不应使用此药。

服用氯吡格雷后, 未见对驾驶或机械操作产生影响。

该药物含有氯化氢盐, 其可能导致胃部不适和腹泻。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

怀孕期

因尚无临床上提供的有关用于妊娠服用氯吡格雷的临床数据, 谨慎起见, 应避免给怀孕期妇女使用本品。动物实验直接间接的证据表明本品对妊娠、胚胎/胎儿发育、分娩或出生后生存存在有害作用 (参见【药理毒理】)。

哺乳期

动物实验结果表明氯吡格雷/或其代谢物可从乳汁中排出, 但不清楚本药是否从人乳汁中分泌。谨慎起见, 服用本品治疗时期应停止哺乳。

生育

在动物实验中未观察到氯吡格雷改变生殖功能。

【儿童用药】

尚无在儿童中使用的经验。

【老年用药】

参见【用法用量】

【药物相互作用】

与出血风险相关的药物: 由于潜在的累加效应, 出血风险会增加。氯吡格雷与这些药物合用时, 应慎重。

口服抗凝剂: 因能增加出血强度, 不提倡氯吡格雷与口服抗凝药合用 (见【注意事项】)。尽管每天服用75mg氯吡格雷会改变长期接受华法林治疗患者的5-羟法林的药代动力学/药代动力学标准值, 由于各自独立抑制止血过程, 华法林与氯吡格雷联合使用会增加出血风险。

糖蛋白 II b/III 拮抗剂: 应谨慎服用氯吡格雷和糖蛋白 II b/III 拮抗剂。

乙酰水杨酸 (阿司匹林): 阿司匹林不改变氯吡格雷由ADP诱导的小板聚集的抑制作用, 但氯吡格雷增强阿司匹林对胶原诱导的小板聚集的抑制作用。然而, 合用阿司匹林500mg, 一天服用两次, 使用一天, 并不显著增加氯吡格雷引起的出血时间延长。氯吡格雷与阿司匹林之间可能存在药理学相互作用, 使出出血危险性增加, 所以, 两药合用时应注意观察 (见【注意事项】)。然而, 已有氯吡格雷与阿司匹林联合一年以上者 (见【药理特性】)。

肝素: 在健康志愿者进行的研究显示, 氯吡格雷不改变肝素对凝血的抑制, 不改变肝素的剂量。合用肝素不影响氯吡格雷对血小板聚集的抑制作用。氯吡格雷与肝素之间可能存在药理学相互作用, 使出出血危险性增加, 所以, 两药合用时应注意观察 (见【注意事项】)。

溶栓剂: 在急性心肌梗死的病人中, 对氯吡格雷与纤维蛋白特异性或非特异性的溶栓剂和肝素联合用药的安全性进行了评价。联合用药的总发生率与溶栓剂、肝素和阿司匹林联合用药者相似。 (见【不良反应】)

非甾体抗炎药 (NSAIDs): 一项在健康志愿者进行的临床试验中, 氯吡格雷与萘普生合用使胃肠道出血性增加。由于缺少氯吡格雷与其它非甾体抗炎药相互作用的研究, 所以, 是否同时服用氯吡格雷与任何剂量的非甾体抗炎药均会增加胃肠道出血的危险性尚不清楚。因此, 非甾体抗炎药包括Cox-2抑制剂和氯吡格雷合用应减小。 (见【注意事项】)

选择性5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRIs) 和5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (SNRIs): 因为会影响血小板激活, 因此, SSRIs和SNRIs与氯吡格雷合用可能增加出血风险。

其它联合治疗:

由于氯吡格雷部分地通过CYP2C19代谢为活性代谢物, 使用抑制此酶活性的药物将导致氯吡格雷活性代谢物水平的降低。药物相互作用的临床相关意义尚不能确定。不推荐联合使用强效或中度CYP2C19抑制剂 (如奥美拉唑) (参见【注意事项】和【药代动力学】)。

质子泵抑制剂 (PPI):

奥美拉唑80mg每日一次, 与氯吡格雷同服或间隔12小时服用, 均使氯吡格雷活性代谢物的血药浓度下降45% (负荷剂量) 和40% (维持剂量)。这种血药浓度下降可导致血小板聚集抑制率分别降低39% (负荷剂量) 和21% (维持剂量)。埃索美拉唑与氯吡格雷可能会产生类似的作用。

关于药代动力学 (PK) /药理学 (PD) 相互作用的主要心血管事件等临床结局方面的影响, 观察性研究和临床研究结果存在不一致性。不推荐氯吡格雷与奥美拉唑或埃索美拉唑联合使用 (参见【注意事项】)。

阿托拉唑、兰索拉唑与氯吡格雷联合使用后, 未观察到氯吡格雷代谢的血药浓度大幅下降。联合使用阿托拉唑80mg每日一次, 氯吡格雷活性代谢物的血药浓度下降了20% (负荷剂量) 和14% (维持剂量), 并分别用有15%和11%的平均血小板聚集抑制率的下降。这些结果表明氯吡格雷可以与阿托拉唑联合给药。

没有证据显示其它抑制胃酸分泌药物如H₂受体拮抗剂 (不包括CYP2C19抑制剂西咪替丁) 或抗酸剂干扰氯吡格雷活性代谢物。

其他药物:

通过其它大量的临床研究, 对氯吡格雷与其它合用药物的药理学和药代动力学相互作用进行研究。氯吡格雷与阿替洛尔、硝苯地平或同时合用时, 未出现与其它临床意义的药理学相互作用。此外, 氯吡格雷与苯巴比妥、雌二醇合用对氯吡格雷的药理学活性无显著影响。

氯吡格雷不改变地高辛或茶碱的药代动力学。制酸剂不改变氯吡格雷的吸收程度。

CAPRIE研究资料表明, 苯妥英、甲苯磺丁可安全地与氯吡格雷合用。

CYP2C8底物药物: 氯吡格雷能增加格列奈在健康志愿者中的清除率。体外研究已经表明格列奈暴露量增加是由于氯吡格雷的葡萄糖苷酶代谢物对CYP2C8的抑制, 因为在体内血液浓度增加的路径, 应谨慎联合使用氯吡格雷和主要通过CYP2C8代谢清除的药物 (例如格列奈类、氟吡酮)。

除上述明确的药物相互作用信息外,对动脉粥样硬化血栓形成疾病患者常用药物与氯吡格雷的相互作用进行了研究。然而,在临床试验中,患者在服用氯吡格雷的同时接受多种种植药物,包括利尿药、β阻滞剂、ACEI、钙拮抗剂、降脂药、冠脉扩张剂、抗糖尿病药物(包括胰岛素)、抗凝药物和P II b/IIIa受体拮抗剂,未发现有临床意义的不良相互作用。

【药动学】
氯吡格雷的过量使用可能会引起出血时间的延长以及出血并发症。如果出现出血应该进行适当的处理。
尚未发现针对氯吡格雷药理活性的毒理学。如果需要迅速纠正延长的出血时间,输注血小板可逆转氯吡格雷的作用。
【药理毒理】
药理作用
氯吡格雷是一种血小板聚集抑制剂,选择性地抑制二磷酸腺苷(ADP)与血小板受体的结合及继发的ADP介导的糖蛋白GPIIb/IIIa复合物的活化,因此可抑制血小板聚集。氯吡格雷必须经生物转化才能抑制血小板的聚集。氯吡格雷还能阻断其它激动剂通过释放ADP引起的血小板聚集。氯吡格雷对血小板ADP受体的作用是不可逆的,因此暴露于氯吡格雷的血小板的整个生命周期都受到影响,血小板正常功能的恢复速率同血小板的更新一致。

毒理学研究
在大量和持续进行的临床前研究中,最常见的反应为肝肝变化。这些肝变化是由于对肝代谢酶影响的结果,给药剂量为人体75mg/天暴露量的25倍。人体接受治疗剂量的氯吡格雷对肝肝代谢酶未见明显影响。大量和持续给药于高剂量的氯吡格雷,对胃耐受性有影响(胃炎、胃溃疡和/或呕吐)。
遗传毒性
氯吡格雷体内和体外遗传毒性试验均未见明显异常。
生殖毒性
氯吡格雷对雄性大鼠和雌性大鼠的生育力未有明显影响,未见对大鼠和家兔子代生长发育的明显影响。哺乳大鼠经口给予氯吡格雷可轻微延缓幼仔的发育。药代动力学结果显示氯吡格雷和/或其代谢物从乳汁中排泄,不排除氯吡格雷有直接或间接作用。

致毒性
小鼠经口给予氯吡格雷78周,大鼠经口给予氯吡格雷104周,剂量达77mg/kg,未见致毒性,此剂量的血液浓度比人推荐剂量(75mg/天)高25倍。
【药代动力学】
吸收
每次单次和多次口服75mg,氯吡格雷吸收迅速。原型化合物的氯吡格雷平均血浆浓度在给药后大约45分钟达到高峰(单次口服75mg后大约为2.2-2.5 ng/mL)。根据尿液中氯吡格雷代谢物的排泄量,至少有50%的药物被吸收。
分布
体外试验显示,氯吡格雷及其主要循环代谢物(无活性)与血浆蛋白呈可逆性结合(分别为98%和94%),在很广的浓度范围内为非饱和状态。
代谢
氯吡格雷主要由肝脏代谢,氯吡格雷的体内和体外代谢通过两条主要代谢途径进行:一条途径经酯酶介导,通过水解作用代谢为无活性的酸性生物(65%的循环代谢物),另一条途径由多种细胞色素P450介导,氯吡格雷首先被代谢为2-氧基-氯吡格雷中间代谢物,2-氧基-氯吡格雷中间代谢物随后被代谢形成活性代谢物,即氯吡格雷硫酯衍生物。在体外,该代谢途径经CYP3A4、CYP2C19、CYP2A和CYP2B6介导。在体外分离的活化的硫酯衍生物迅速且不可逆地与血小板受体相结合,从而抑制血小板聚集。

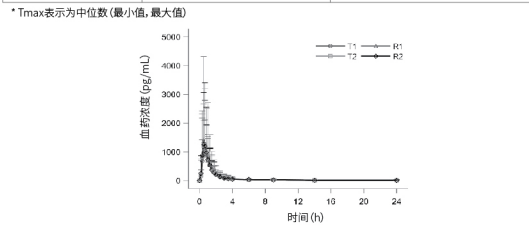
单次300mg氯吡格雷负荷剂量给药后活性代谢产物的Cmax是75mg维持剂量给药4天后的二倍。Cmax约出现于给药后30至60分钟。
消除
人体口服¹⁴C标记的氯吡格雷以后,在120小时内约50%由尿液排出,约46%由粪便排出。
单剂量口服氯吡格雷75mg后,氯吡格雷半衰期为小时,活性代谢产物的半衰期约为30分钟。
单次和重复给药后,循环中非活性代谢产物(无活性)的消除半衰期为8小时。
遗传药理学
CYP2C19与活性代谢产物和中间代谢产物2-氧基-氯吡格雷的形成、氯吡格雷活性代谢物的药代动力学和抗血小板作用(后者通过体外测定血小板聚集率来衡量)随着CYP2C19基因型的不同而有差异。
CYP2C19*1等位基因与完整的代谢代谢型相对应,而CYP2C19*2和CYP2C19*3等位基因则为功能缺失。CYP2C19*2和CYP2C19*3等位基因在白人占中代谢型等位基因的85%,在亚洲人中占90%,其他与代谢型型有关的等位基因包括CYP2C19*4、*5、*6、*7和*8,但这些更少见。代谢型型患者携带两个如上所述的代谢型缺失等位基因。已报告的CYP2C19代谢基因型的频率分别为白人约2%,黑人约4%,中国人约14%。现存检测患者CYP2C19基因型的方法。
在一项40名健康受试者中进行的交叉试验中,共设4个CYP2C19代谢型受试者组(超快代谢,快代谢,中间代谢,慢代谢),每组各纳入10名受试者,评价各受试者的药代动力学特征和抗血小板功能。给药方案如下:首剂300mg及随后75mg/天;首剂600mg及随后150mg/天;两种方案的给药时间均共计5天(稳态)。在超快、快和中间代谢型受试者中未见观察到氯吡格雷活性代谢物血液浓度和平均血小板聚集率抑制率(PA)数据的明显差异。慢代谢者中的活性代谢物血液浓度比快代谢者低63%-71%。在以300mg/75mg方案给药后,慢代谢者中的抗血小板作用降低,其平均IPA(SumADP)为24%(24小时)和37%(第5天),而快代谢者中的IPA为39%(24小时)和58%(第5天),中间代谢者中的IPA为37%(24小时)和60%(第5天)。接受600mg/150mg给药方案的慢代谢型受试者,活性代谢物血液浓度高于接受300mg/75mg给药方案,此外,接受600mg/150mg给药方案的受试者IPA为32%(24小时)和61%(第5天),高于接受300mg/75mg给药方案的慢代谢型受试者的数值。在接受600mg/150mg的慢代谢型受试者,测定其活性代谢产物血液浓度和IPA数值,可达到接受300mg/75mg的其他代谢型受试者水平。目前对于代谢型型患者,尚缺乏临床终点研究以帮助确定患者人群的合适剂量及给药方案。

一个包括6名共33例使用氯吡格雷治疗的患者在稳态下的Meta分析显示了上面相似的结果:与快代谢者相比,中间代谢者活性代谢物暴露降低28%,慢代谢者降低72%;同时血小板聚集率抑制(SumADP)也降低。与快代谢者的IPA差异分别为5.9%和21.4%。
缺乏前瞻性、随机、对照试验结果以评价CYP2C19基因型对接受氯吡格雷治疗的患者临床结局的影响。但是有一些回顾性分析结果提示携带不同基因型患者接受氯吡格雷治疗后临床结局的变化:CURE(n=2721),CHARISMA(n=2428),CLARITY-TIMI28(n=227),TRITON-TIMI38(n=1477),ACTIVE-A(n=60);还有一些已发表的结果列于研究。
在TRITON-TIMI38和多项列于研究(Collet, Sibbing, Giusti)中,在合并中间代谢和慢代谢型患者的分析中,观察到心血管事件(死亡、心肌梗死和脑卒中)或支架血栓形成的发生率高于快代谢型患者。
在CHARISMA和一项队列研究(Simon)中,只在慢代谢型患者中观察到事件发生率高于快代谢型患者。
在CURE、CLARITY、ACTIVE-A和一项队列研究(Trenk)中,不同CYP2C19代谢型患者中未观察到心血管事件发生率升高。这些分析的患者数量可能不足以检测出慢代谢型患者的临床终点差异。

特殊人群
氯吡格雷活性代谢物在这些特殊人群中的药代动力学尚不清楚。
肾功能损害:氯吡格雷75mg每日一次,重复给药后,严重损害者病人(肌酐清除率<15mL/min)与健康受试者相比,对ADP诱导的血小板聚集抑制作用较低(25%),但出血时间的延长与每天服用氯吡格雷75mg的健康志愿者相同。而且,所有病人的临床耐受性良好。
肝功能损害:重复肝功能损害患者在每日口服氯吡格雷75mg,重复10天后,对ADP诱导的血小板聚集的抑制作用与与健康受试者中观察到的相似。两组中平均出血时间延长程度也相似。
种族:表现为CYP2C19中间代谢型和慢代谢者的基因型随种族/族裔的不同而各异(参见遗传药理学)。根据现有的文献报道,评估CYP2C19基因型提示临床终点事件的结果,在亚洲人群中可参考的数据很有限。

【生物等效性研究】
在中国健康受试者中开展了一项随机、开放、四周期、两序列、重复交叉硫酸氢氯吡格雷片75mg空腹(72例)及餐后(48例)状态下的生物等效性试验,研究了(中国健康人单次口服南京正大天晴制药有限公司生产的受试制剂硫酸氢氯吡格雷片(75mg)与Sanofi Winthrop Industrie,France生产,赛诺菲(杭州)制药有限公司分装的参比制剂硫酸氢氯吡格雷片(波立维[®],75 mg)的体内等效性,结果如下。
空腹单剂量口服75mg硫酸氢氯吡格雷片后药代动力学参数的平均值±SD(CV%)

参数(单位)	Mean±SD(95CV)	
	受试制剂(N=72)	参比制剂(N=71)
*T _{max} (h)	0.67(0.33,1.625)	0.67(0.33,1.375)
C _{max} (pg/mL)	1395.17±1510.31(108.3)	1590.84±2525.67(158.8)
AUC _{0-∞} (h*pg/mL)	1768.37±1733.17(98.0)	1782.52±1862.87(104.5)
AUC _{0-∞} (h*pg/mL)	1823.87±1787.86(98.0)	1835.03±1894.59(103.2)
λ _z (×10 ⁻¹ h ⁻¹)	1.18±0.35(29.7)	1.17±0.26(22.4)
t _{1/2z} (h)	6.40±1.59(24.8)	6.34±1.42(22.4)



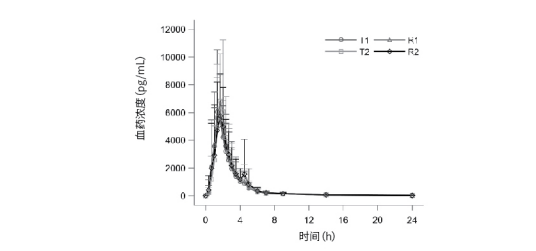
空腹单剂量口服75mg硫酸氢氯吡格雷片后,血浆中氯吡格雷浓度-时间曲线(平均值±SD)

空腹单剂量口服75mg硫酸氢氯吡格雷片后生物等效性判断结果 (参比制剂校正的平均生物等效性分析法)				
药代参数 (单位)	T/R		S _{we}	界值标准
	点估计值	90% CI		
C _{max} (pg/mL)	1.01	0.94-1.08	0.398	-0.098
AUC _{0-∞} (h*pg/mL)	0.99	0.94-1.05	0.331	-0.068
AUC _{0-∞} (h*pg/mL)	0.98	0.93-1.03	0.331	-0.066

空腹单剂量口服75mg硫酸氢氯吡格雷片后生物等效性判断结果(平均生物等效性分析法)						
药代参数 (单位)	几何均值及比值		个体内变异(%)		90%CI (%)	把握度 (%)
	受试 制剂	参比 制剂	T/R (%)	受试 制剂	参比 制剂	
C _{max} (pg/mL)	949.14	942.51	100.70	37.54	39.00	93.40-108.58
AUC _{0-∞} (h*pg/mL)	1267.36	1274.69	99.42	32.56	31.60	93.33-105.92
AUC _{0-∞} (h*pg/mL)	1336.41	1368.10	97.68	30.59	31.14	91.58-104.20
AUC _{0-∞} (h*pg/mL)	1336.41	1368.10	97.68	30.59	31.14	91.58-104.20

餐后单剂量口服75mg硫酸氢氯吡格雷片后药代动力学参数的平均值±SD(CV%)		
参数(单位)	Mean±SD(95CV)	
	受试制剂(N=48)	参比制剂(N=48)
*T _{max} (h)	1.58(1,3.585)	1.67(0.67,3.5)
C _{max} (pg/mL)	8363.13±3944.54(47.2)	8130.10±2960.77(36.4)
AUC _{0-∞} (h*pg/mL)	14468.85±5000.93(34.6)	14412.15±4259.29(29.6)
AUC _{0-∞} (h*pg/mL)	14732.91±5086.27(34.5)	14668.08±4360.58(29.7)
λ _z (×10 ⁻¹ h ⁻¹)	1.15±0.24(21.1)	1.16±0.23(19.5)
t _{1/2z} (h)	6.35±1.21(19.0)	6.26±1.18(18.9)

* T_{max}表示为中位数(最小值,最大值)



餐后单剂量口服75mg硫酸氢氯吡格雷片后,血浆中氯吡格雷浓度-时间曲线(平均值±SD)

餐后单剂量口服75mg硫酸氢氯吡格雷片后生物等效性判断结果 (参比制剂校正的平均生物等效性分析法)				
药代参数 (单位)	T/R		S _{we}	界值标准
	点估计值	90% CI		
C _{max} (pg/mL)	1.00	0.93-1.08	0.370	-0.081
AUC _{0-∞} (h*pg/mL)	1.00	0.95-1.04	0.185	-0.020
AUC _{0-∞} (h*pg/mL)	1.00	0.95-1.04	0.185	-0.020

餐后单剂量口服75mg硫酸氢氯吡格雷片后生物等效性判断结果(平均生物等效性分析法)						
药代参数 (单位)	几何均值及比值		个体内变异(%)		90%CI (%)	把握度 (%)
	受试 制剂	参比 制剂	受试/参比 (%)	受试 制剂	参比 制剂	
C _{max} (pg/mL)	7369.36	7353.05	100.22	33.22	35.83	92.25-108.89
AUC _{0-∞} (h*pg/mL)	13579.87	13607.11	99.80	14.16	18.90	95.36-104.45
AUC _{0-∞} (h*pg/mL)	13821.83	13838.91	99.88	14.10	18.90	95.47-104.48

【贮藏】
遮光,密封,在干燥处保存。

【包装】
药用铝箔和聚酰胺/铝/聚氯乙烯冲压成型固体药用复合片;
7片/板×2板/盒,12片/板×3板/盒,12片/板×4板/盒。

【有效期】
36个月

【执行标准】
①《中国药典》2020年第六版二
②国家药品监督管理局标准YBH01812020;【性状】;【检查】项下的“水分”和“有关物质”中的限度;【含量测定】中的标示量限度

【批准文号】国药准字H20203269
【上市许可持有人及生产企业名称】南京正大天晴制药有限公司
【上市许可持有人及生产企业地址】南京经济技术开发区惠康路8号
邮政编码:210038
电话号码:025-85109999
传真号码:025-85803122
网 址:www.njctq.com

南京正大天晴制药有限公司
NANJING ZHENGDA TIANQING PHARMACEUTICAL CO., LTD.

4