

核准日期：2020年06月17日

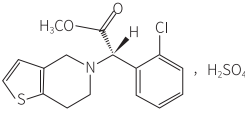
修改日期：2021年01月07日



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】				
通用名称：硫酸氢氯吡格雷片				
英文名称：Clopidogrel Bisulfate Tablets				
汉语拼音：Liusuan Qinglibiyelei Pian				
【成份】				
本品主要成份为：硫酸氢氯吡格雷，化学名称： $S(+)-(2S)-2-(2-(2R)-氨基-2-(4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)乙酯甲磺酸盐$				
其结构式为：				
分子式： $C_{19}H_{16}ClNO_2S_2\cdot H_2SO_4$				
分子量：419.90				
【性状】				
本品为薄膜衣片，除去包衣后，呈白色或类白色。				
【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7天到小于35天），近期缺血性卒中患者（从7天到小于6个月）或确诊外周动脉性疾病的患者。 ·急性冠脉综合征的患者 ·非ST段抬高急性缺血性冠脉综合征（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段抬高急性缺血性冠脉综合征患者，与阿司匹林联合，可合并在溶栓治疗中使用。				
【规格】				
75mg（按 $C_{19}H_{16}ClNO_2S_2$ 计）				
【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，或与或不与食物同服。 对于急性冠脉综合征的患者： ·非ST段抬高急性缺血性冠脉综合征（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阿司匹林12个月，用药3个月后再表现出最大获益。 ·ST段抬高急性心梗患者：应以负荷量氯吡格雷600mg开始，然后以75mg每1次，合用阿司匹林，可合用或不合用阿司匹林。对于年龄超过75岁的患者，不使用或低剂量负荷剂量。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）或确诊外周动脉性疾病的患者：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。 ·儿童和未成年入：18岁以下患者的安全有效性尚未建立。 ·肾功能损伤：对于肾功能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至重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、CLARITY和COMMIT试验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当，与年龄、性别及种族无关。除临床研究外，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，常在治疗的第一个周期内。				
在CAPRIE研究、接受氯吡格雷或阿司匹林治疗的患者，出血事件的发生率均为约3.3%，氯吡格雷严重事件发生率与阿司匹林相当。				
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+阿司匹林相比，氯吡格雷+阿司匹林出血增加。大出血发生率两组相似。在按特征分组、溶栓剂类型或有无肝素治疗划分的亚组中均保持一致。				
在COMMIT 研究中，颅内出血和颅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良反应用如下表。不良事件的发生率定义为：常见（≥1/100、<1/10）、不常见（≥1/1000、<1/100）、罕见（≥1/10000、<1/1000）、非常罕见（<1/10000），未知（依据现有数据而不能确定）。在每个器官系统部分中，不良反应按照其严重程度递增排序。				
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	血白细胞减少症，白细胞减少症，嗜中性粒细胞减少症	中性粒细胞减少症，淋巴细胞减少症	中性粒细胞减少性紫癜（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，贫血	
心脏异常			过敏性冠状动脉痉挛综合征（血管痉挛性透壁性心绞痛/过激性心肌梗死）；特指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，噻吩吡啶相互作用过敏反应（例如噻氯吡定和普拉格雷）（见 【注意事项】 ）	
精神异常			幻觉，意识混乱	
神经系统异常			味觉紊乱，味觉丧失	
眼部异常			眼出血（结膜、眼睛，视网膜膜）	
耳及迷路异常			眩晕	
血管异常	血肿		严重出血，手术创面出血，血管炎，低血压	
呼吸系统、病及纵膈异常	鼻出血		呼吸道感染（痰、肺部出血），支气管炎，间质性肺炎，嗜中性粒细胞性肺炎	
胃肠系统异常	胃部出血，腹泻，腹痛疼痛，消化不良	胃溃疡和十二指肠溃疡，胃炎，呕吐，恶心，便秘，胃气胀	致命的胃溃疡及腹膜后出血，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	
皮肤及皮下组织异常	皮疹	皮疹，瘙痒，皮肤出血（紫癜）	大疱性皮疹（中毒性表皮坏死脱落症，多形性红斑，急性泛发性发疹性脓疱病（AGEP），血管性水肿，药物引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（DRESS），麻疹样疹，荨麻疹，红斑剥脱性皮炎，扁平苔藓	
肌肉骨骼及结缔组织异常			骨龄关节痛（关节血肿），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
全身性疾病及药物不良反应	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】

【注意事项】

出血和血液学异常

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现出血的临床症状，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患者和接受阿司匹林、非甾体抗炎药（NSAIDs）包括Cox2抑制剂、肝素、血小板糖蛋白II b/IIIa（GP II b/IIIa）拮抗剂、透性性P-糖蛋白抑制剂（SSRIs）和5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂（serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs）或溶栓药物治疗的患者应慎用氯吡格雷，应对病人进行密切随访，注意出血包括隐性出血的任何体征，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，抗血小板治疗并非必须，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（特别是胃病、眼内疾病）的患者慎用。

·出血讲述者，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。

血小板计数或血小板功能（ITP）

·应用氯吡格雷后极少出现血小板减少性紫癜（ITP）。有时在给药时（<周）用药后出现。ITP可能威胁病人的生命。其特征为血小板减少、非血管毒性性出血性贫血、伴有神经系统异常表现、肾功能损害或发热。ITP是一种罕见紧急医疗的情况，包括进行血浆置换。

近期缺血性卒中：

·由于缺乏数据，在急性缺血性卒中发作后7天内不推荐使用氯吡格雷。

获得性性血友病：

·在应用氯吡格雷后，曾有获得性性血友病病例的报告。在有明确的外体出血部分凝血活酶时间（aPTT）延长件或不伴出血时，应考虑获得性性血友病。确诊的获得性性血友病患者，应由专科医生管理和治疗，应停用氯吡格雷。遗传性凝血酶原P450 2C19（CYP2C19）。

·透性药理学：CYP2C19代谢患者，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。

·再次发生缺血性事件的风险较高的近期短暂性缺血性卒中事件或致命性卒中中的患者，阿司匹林和氯吡格雷联合用药药显示出比单独用氯吡格雷更有效，然而增加出血的风险。

重症肺炎和急性过敏反应

·噻吩吡啶类药物活性代谢物或/或其反作用，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。因为已有噻吩吡啶之间发生交叉过敏反应的报告，应就患者对其其它噻吩吡啶（例如噻氯吡定和普拉格雷）的过敏史进行评价。（见**【不良反应】**，关于对一种噻吩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，由于对这些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：

·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服用此药。

·服用氯吡格雷后，未见对驾驶或机械操作产生影响。

·此药物含有氧化亚氮溶剂，其可能导致胃部不适和腹泻。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

·尚无在临床上提供的有关用于妊娠期服用氯吡格雷的临床资料，谨慎起见，应避免给妊娠期妇女使用本品。动物实验显示直接或间接的证据表明本品对孕妇、胚胎/胎儿的发展、分娩或出生后成长存在有害作用（参见**【药理毒理】**）。

·哺乳期

·动物实验结果表明氯吡格雷和/或其反作用可经乳汁排出，但不清楚是否是从人的乳汁中分泌。谨慎起见，服用本品治疗期间应停止哺乳。

·生育

·在动物实验中未发现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】

·与出血风险相类的药物：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，应谨慎。

·口服抗凝剂：因能增加出血强度，不建议氯吡格雷与口服抗凝药合用（见**【注意事项】**）。尽管每天服用75mg氯吡格雷不会改变长期接受华法林治疗的患者的5-年法药治疗学国际标准化比值，由于各自独立抑制止血过程，华法林与氯吡格雷联合应用会增加出血风险。

·糖蛋白II b/ III 拮抗剂：应用氯吡格雷和糖蛋白II b/ III a拮抗剂。

·乙酰水杨酸（阿司匹林）：阿司匹林不改变氯吡格雷对由ADP诱导的、血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血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，并不显著增强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应用一年以上者（见**【药理作用】**）。

·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作，不改变抗凝素的剂量。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】**）。

·溶栓性药物：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。临床出血的发生率与溶栓剂、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肾肠溶活性出血增加。由于非甾体抗炎药具有非特异性活性，其非特异性活性可能与氯吡格雷联合应用会增加肾肠溶活性出血的危险性事件尚不清楚。因此，非甾体抗炎药包括Cox2抑制剂和氯吡格雷联合应用应小。（见**【注意事项】**）。

·透性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）：因为影响血小板激活，所以，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由CYP2C19代谢为活性代谢物，服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口服一次，与氯吡格雷同服或隔隔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产生类似的作用。

·关于药代动力学（PK）/药理学（PD）相互作用的潜在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之间存在不一致性。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】**）。

·维持托拉唑：与托拉唑与氯吡格雷联合用药后，未观察到氯吡格雷活性代谢物的血药浓度大幅下降。

·联合使用华法林达80mg每日一次，氯吡格雷活性代谢物的血药浓度分别下降了20%（负荷剂量）和14%（维持剂量），并分别伴有15%和11%的平均血小板聚集抑制率的下降。这些结果提示氯吡格雷可以与华法林联合给药。

·没有证据显示其它抑制肾酶分泌药物如H₂拮剂（不包括CYP2C19抑制剂西咪替丁）或抗酸剂干扰氯吡格雷血小板活性。

·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、硝苯地平单药或同时合同时，未发现有临床意义的药理学相互作用。此外，氯吡格雷与苯巴比妥、醛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。·利尿剂不改变氯吡格雷的吸收程度。

·CAPRIE研究资料显示，苯妥英、甲苯磺丁脲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齐在健康志愿者中的暴露量。体外研究已经表明格列齐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，因为存在血药浓度增加的风险，应谨慎联合使用氯吡格雷和主要通过CYP2C8代谢的药物（例如格列齐、氟苯酚）。

除上述明确的药物相互作用信息外,对动脉粥样硬化性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伴随药物,包括利尿药、β受体阻滞剂、ACEI、钙拮抗剂、降脂药、超敏β受体拮抗剂、抗糖尿病药物(包括胰岛素)、抗癫痫药和PPI/IIb/IIIa受体拮抗剂,未发现有临床意义的不良相互作用。

【药物过量】
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。如果发现出血应该进行适当的治疗。
尚未发现针对氯吡格雷药理活性的解毒剂,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】
药理学
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引起的心血管聚集。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在整个生命周期都受到影响,血小板正常功能的恢复速率与血小板的更新相一致。

毒理学研究
在大量和持续进行的临床前研究中,最常见的反应为肝酶变化。这些肝酶变化是由于对肝代谢酶的影响,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代谢酶未见明显影响。大鼠和猕猴接受高于临床剂量的氯吡格雷,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
氯吡格雷对雄性和雌性大鼠和雄性的生育力未见明显影响,未见对大鼠和家兔子代生长发育的明显影响。哺乳大鼠给子给予氯吡格雷可轻度延缓幼仔的发育。药代动力学结果显示氯吡格雷和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。

致癌性
小鼠给子给予氯吡格雷78周,大鼠给子给予氯吡格雷104周,剂量达77mg/kg,未见致癌性,此剂量的血药浓度比人推荐剂量(75mg/天)高25倍。

【药代动力学】
吸收
每天单次和多次口服75mg,氯吡格雷吸收迅速。原型化合物的氯吡格雷平均血药浓度在给药后大约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和状态。

代谢
氯吡格雷主要通过肝脏代谢,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噻吩衍生物(85%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-氨基-氯吡格雷中间代谢物,2-氨基-氯吡格雷中间代谢物随后被代谢形成活性噻吩衍生物,即氯吡格雷噻吩衍生物。在体外,该代谢途径由CYP3A4、CYP2C19、CYP1A2和CYP2B6介导。在体外被分离的活性噻吩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。
单次口服氯吡格雷75mg时,氯吡格雷半衰期为4小时,活性代谢物的半衰期约为30分钟。
单次和重复给药后,循环中非活性代谢物(无活性)的消除半衰期为8小时。

遗传药理学
CYP2C19参与活性代谢物和中代谢物2-氨基-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CYP2C19基因型的不同而各异。
CYP2C19*1等位基因与完整的功能性酶型相对应,而CYP2C19*2和CYP2C19*3等位基因则为功能缺陷。CYP2C19*2和CYP2C19*3等位基因在白种人中占代谢型等位基因的85%,在亚洲人中占99%。其他与代谢型有关的等位基因包括CYP2C19*4、*5、*6、*7和*8,但这些更少见。代谢型患者携带两个如上所述的代谢缺陷型等位基因。已报告的CYP2C19代谢型基因型的分布频率分别为白种人约2%,黑种人约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,评价各代谢型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为共5天(稳态)。在超快、快和中间代谢型受试者之间没有观察到氯吡格雷活性代谢物血药浓度和平均血小板聚集率(IPA)数据的明显差异。慢代谢者中的活性代谢物血药浓度比快代谢者低63%-71%。在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(S_uMADP)为24%(24小时)和37%(第5天),而快代谢者的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,活性代谢物血药浓度高于接受300mg/75mg给药方案者。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,测定其活性代谢物血药浓度和IPA数值,可达到接受300mg/75mg的其他代谢型受试者水平。目前对于慢代谢型患者,尚缺乏临床终点研究以帮助确定该患者群体的适合剂量及给药方案。

一个包括6项共335例使用氯吡格雷治疗的患者在稳态下的Meta分析显示了上述相似的结果:与快代谢者相比,慢代谢者活性代谢物暴露降低28%,慢代谢者降低72%;同时血小板聚集抑制(S_uMADP)也降低,与快代谢者相比的IPA差异分别为5.9%和21.4%。

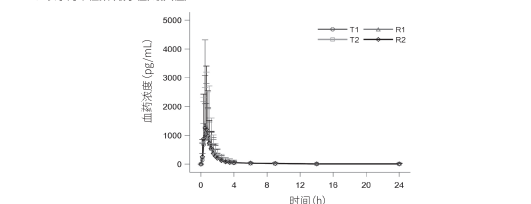
缺乏前瞻性、随机、对照试验结果以评价CYP2C19基因型对接受氯吡格雷治疗的患者临床结局的影响,但是有一些回顾性分析结果评价携带不同基因型患者接受氯吡格雷治疗后临床结局的变化:PURE(n=2721),CHARISMA(n=2428),CLARITY-TIMI28(n=227),TRITON-TIMI38(n=1477),ACTIVE-A(n=60);还有一些已发表的队列研究。
在TRITON-TIMI38和TIMI38项队列研究(Collet, Sibbing, Giusti)中,在合并中间代谢和慢代谢型患者的分析中,观察到心血管事件(死亡、心肌梗死和脑卒中)或支架血栓形成的发生率高于快代谢型患者。
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PURE、CLARITY、ACTIVE-A和一项队列研究(Trenk)中,不同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。
肾功能损伤:氯吡格雷75mg每日一次,重复给药后,严重肾功能不全(肌酐清除率<15ml/min)与健康受试者相比,对ADP诱导的血小板聚集的抑制较好(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。
肝功能损伤:重复肝功能损伤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在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CYP2C19中间代谢型和慢代谢型的基因型随种族/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临床意义,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,研究了中国健康人体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氯吡格雷片(爱立信™,75mg)的生物等效性,结果如下。

参数(单位)	Mean±SD (%CV)	
	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-t} (h*pg/mL)	1823.87±1787.86(98.0)	1835.03±1894.59(103.2)
λz (×10 ⁻³ 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)

* T_{max}表示为中位数(最小值,最大值)



空腹单次口服75mg硫酸氯吡格雷片后,血浆中氯吡格雷浓度-时间曲线(平均值±SD)

空腹单次口服75mg硫酸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 _w	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-t} (h*pg/mL)	0.98	0.93-1.03	0.331	-0.066

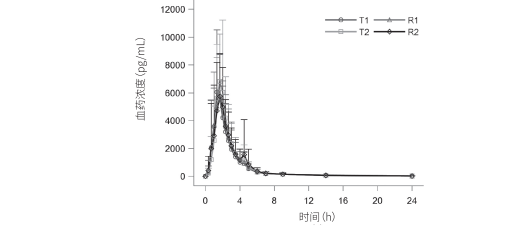
空腹单次口服75mg硫酸氯吡格雷片后生物等效性判断结果(平均生物等效性分析法)

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	受试制剂	参比制剂			
C _{max} (pg/mL)	949.14	942.51	100.70	37.54	39.00	93.40-108.58	99.86
AUC _{0-∞} (h*pg/mL)	1267.36	1274.69	99.42	32.56	31.60	93.33-105.92	>99.99
AUC _{0-t} (h*pg/mL)	1336.41	1368.10	97.68	30.59	31.14	91.58-104.20	99.97

餐后单次口服75mg硫酸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 (%CV)	
	受试制剂(N=48)	参比制剂(N=48)
*T _{max} (h)	1.58(1.3, 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-t} (h*pg/mL)	14732.91±5086.27(34.5)	14668.08±4360.58(29.7)
λz (×10 ⁻³ 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)



餐后单次口服75mg硫酸氯吡格雷片后,血浆中氯吡格雷浓度-时间曲线(平均值±SD)

餐后单次口服75mg硫酸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 _w	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-t} (h*pg/mL)	1.00	0.95-1.04	0.185	-0.020

餐后单次口服75mg硫酸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	受试制剂	参比制剂			
C _{max} (pg/mL)	7369.36	7353.05	100.22	33.22	35.83	92.25-108.89	99.47
AUC _{0-∞} (h*pg/mL)	13579.87	13607.11	99.80	14.16	18.90	95.36-104.45	>99.99
AUC _{0-t} (h*pg/mL)	13821.83	13838.91	99.88	14.10	18.90	95.47-104.48	>99.99

【贮藏】 遮光,密封,在干燥处保存。

【包装】 药用铝箔和聚酯膜/聚丙烯之热冲压成型固体药用复合片:7片/板,1板/盒,2板/盒,4板/盒。

【有效期】 24个月。

【执行标准】

①《中国药典》2020年版二部

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9号

邮政编码:210038

电话号码:025-85109999

传真号码:025-85803122

网 址:www.njctq.com