

腸胃道方面之不良反應	胃腸道出血、腹瀉、腹痛、消化不良	胃潰瘍及十二指腸潰瘍、胃炎、嘔吐、噁心、便秘、脹氣	腹膜後腔出血	胃腸及腹膜後腔出血，結果可能致死，胰臟炎、結腸炎(包括潰瘍性或淋巴球性的結腸炎)、口腔炎
肝膽系統之不良反應				急性肝衰竭、肝炎、肝功能檢查異常
皮膚及皮下組織之不良反應	瘀血	紅疹、搔癢、皮膚出血病例(紫癜)		水疱紅疹(中毒性表皮壞死症、史蒂文生-強生氏症候群、多形紅斑、急性廣泛性發疹性膿胞症(AGEP))、血管水腫、紅腫性或剝落性紅疹、蕁麻疹、藥物引起的過敏反應、藥物性皮疹伴隨嗜酸性粒細胞增多和全身症狀(DRESS)、濕疹和扁平苔瘡
骨骼肌、結締組織和骨頭方面之不良反應				關節肉骨鬆出血(關節水腫)、關節炎、關節痛、肌肉痛
腎及泌尿系統之不良反應		血尿		腎絲球體性腎炎、肌酸酐血中濃度增加
生殖系統及乳房之不良反應				男性乳房症
全身性及投與部位之不良反應	穿刺處出血			發燒
檢查方面之異常		出血時間延長、嗜中性白血球減少、血小板數目減少		

【過量】(依文獻記載)

服用過量的Clopidogrel會導致出血時間延長及其他出血的併發症。若發生出血應採取適當之治療。

目前並未發現Clopidogrel的解毒劑，若需要立即校正過長的出血時間，輸血小板可能可以校正Clopidogrel的作用。

【藥理特性】(依文獻記載)

藥效學特性

藥理治療分類：非Heparin之血小板凝集抑制劑。

ATC Code: B01AC/04

Clopidogrel是一個前驅藥物(prodrug)，其活性代謝物會抑制血小板凝集。Clopidogrel會被CYP450酵素代謝成活性代謝物，進而抑制血小板凝集。Clopidogrel的活性代謝物會選擇性抑制adenosine diphosphate (ADP) 結合到血小板P2Y₁ 受體，如此便會抑制經由ADP媒介的GPIIb/IIIa複合體的活化作用，進而抑制血小板凝集。因此作用為不可逆[†]。凡接觸到Clopidogrel的血小板，在體內的壽命(約7-10天)均會受到影響，人體恢復正常血小板功能的速率和血小板新生的速率一致。除了ADP之外，對於ADP擬似劑，Clopidogrel亦有抑制血小板凝集的作用。

活性代謝物經由CYP450酵素形成，因CYP450為基因多型性會會被其他藥物抑制，並非所有病人都有足夠的血小板抑制效果。

多次劑量投藥，每日給予75 mg的Clopidogrel，在用藥的第一天即有抑制ADP引起的血小板凝集作用，約在第3天到第7天之間其抑制作用達穩定狀態。在穩定狀態下，每日75 mg劑量的抑制程度約介於40%至60%之間。血小板凝集和出血時間在停藥後會逐漸恢復正常，通常約需5天的時間。

目前已有五個雙盲試驗的臨床試驗，其中共收納了88,000名病人，可用以評估Clopidogrel的療效及安全性：CAPRIE試驗比較Clopidogrel和aspirin，而CURE、CLARITY、COMMIT及ACTIVE-A試驗則為比較Clopidogrel和安慰劑同時併用aspirin及其他標準療法的差異。

近期發生心肌梗塞(MI)、近期發生中風、或已知有周邊動脈疾病者

CAPRIE試驗研究19,185位影動脈硬化和有粥狀動脈栓塞病史且最近發生心肌梗塞(<35天)、最近發生缺血性中風(介於7天到6個月內)或確定有周邊動脈疾病(PAD)的病人；病人以隨機分配方式分成兩組，一組每天服用75 mg的Clopidogrel，另一組每天服用325 mg的aspirin，追蹤1~3年。在心肌梗塞組，大部分的病人在急性心肌梗塞後數天內開始服用aspirin。

和aspirin相比，Clopidogrel明顯降低新的血管缺血事件的發生率(心肌梗塞、缺血性中風或其他因血管病變引起的死亡之總合)。對所有參與本試驗病人分析(intention to treat analysis)，Clopidogrel組共發生939個缺血事件，aspirin組共發生1020個缺血事件(其相對危險性降低8.7%，[95%CI:0.2 to 16.4]；p=0.045)；相當於在每1000名治療兩年的病人中可多防止10位病人發生新的缺血事件[CI:0 to 20]，總死亡率分析在Clopidogrel治療組(5.8%)和aspirin治療組(6.0%)間並無明顯差異。

將CAPRIE試驗分組分析(將心肌梗塞、缺血性中風和周邊動脈疾病三組病人分組分析)，Clopidogrel對於周邊動脈疾病組(特別是對於有心心肌梗塞病史的病人)治療效果最好(達到統計上明顯有效p<0.003；相對危險性降低23.7%；CI:8.9 to 36.2)，對於缺血性中風組治療效果次之(和aspirin治療組比較在統計上無明顯差異；相對危險性降低7.3%；CI:-5.7 to 18.7)。對於本試驗所納入近期發生心肌梗塞的病人，Clopidogrel之療效數據較差，但在統計上和aspirin治療組無差別(相對危險性降低-4.0%；CI:-22.5 to 11.7)。此外，依年齡分組分析，Clopidogrel的療效對75歲以下的病人比75歲以上的人更佳。

由於CAPRIE的研究並不是針對分組分析來設計的，其在統計上之效力不足，因此無法依此分組分析結果來斷定各組之療效。

急性冠心症

CURE試驗研究12,562位非ST段上升之急性冠心症(不穩定性心絞痛和非Q波型心肌梗塞)且其胸痛或缺血症狀發生於24小時內的病人，病人須符合心電圖檢查顯示有新的缺血事件或心臟酵素或Troponin I或Troponin T升高至少達正常值的兩倍以上。病人隨機分配至Clopidogrel治療組(預載劑量300 mg，之後每天給藥75 mg，共6259位病人)或安慰劑治療組(共6303位病人)；兩組病人均併用aspirin(一天一次，每次75~325 mg)和其他標準治療。病人最長治療一年。在CURE試驗中，有823 (6.6%)病人接受GPIIb/IIIa受體拮抗劑的治療，超過90%的病人在治療期間有注射肝素，其相對出血機率在Clopidogrel治療組和安慰劑治療組間並未受併用肝素之影響。

發生心血管病變導致死亡、心肌梗塞或中風(Primary endpoint)的病人在Clopidogrel治療組共有582 (9.3%)位，在安慰劑治療組共有719 (11.4%)位，在Clopidogrel治療組其相對危險性降低20%(95%CI of 10%~28%；p=0.0009) (對於保守治療的病人其相對危險性降低17%，對於採取氣球擴張術治療的病人不論是是否安置血管支架其相對危險性降低29%；對於採取冠狀動脈繞道手術治療的病人其相對危險性降低10%)。在治療期0-1、1-3、3-6、6-9和9-12個月時，其相對危險性降低的百分率分別為22%(CI:6.3, 33.4)、32% (CI:12.8, 46.4)、4% (CI:-26.9, 26.7)、6% (CI:-33.5, 34.3)和14% (CI:-31.6, 44.2)；因此，治療超過3個月以上時，Clopidogrel+aspirin組的療效不再增加，但出血的危險性仍存在(請參考【警語及注意事項】欄)。在CURE試驗中使用Clopidogrel可降低血栓性溶劑劑(其相對危險性降低43.3%；[CI:24.3, 57.5%]及GPIIb/IIIa抑制劑(其相對危險性降低18.2%；CI:6.5%, 28.3%)治療的需求。

發生心血管病變導致死亡、心肌梗塞、中風或缺血事件復發(Co-primary endpoint)的病人在Clopidogrel治療組共有1035 (16.5%)位，在安慰劑治療組共有1187 (18.8%)位；在Clopidogrel治療組其相對危險性降低14% (95%CI of 6%-21%；p=0.0005)，對於心肌梗塞發生率的降低最明顯(Clopidogrel治療組共有287 (4.6%)位，及在安慰劑治療組共有363 (5.8%)位)。對於不穩定性心絞痛的再住院率則未觀察到有任何影響。

對於不同族群(如：不穩定性心絞痛或非Q波型心肌梗塞、病人危險程度的高低、糖尿病、是否須進行血管再造手術、年齡、性別等)的分析結果和整體分析結果一致，特別針對放置有血管支架(Stent-Cure試驗)的2,172名病人(佔CURE總族群的17%)所作的事後分析顯示，Clopidogrel相對於安慰劑在發生心血管病變導致死亡、心肌梗塞、中風(Co-primary endpoint)的事件上，Clopidogrel之相對危險性降低72.6%，在心血管病變導致死亡、心肌梗塞、中風或缺血事件復發(Second co-primary endpoint)上，Clopidogrel的相對危險性也下降了23.9%。此外，Clopidogrel的安全性在這些次族群病人的身上並無特別需要注意之處。因此，這個子試驗的結果可被視為與整體試驗的結果一致。Clopidogrel的治療效益與其他的中長期心血管藥物治療無關(如：肝素/低分子量肝素、GPIIb/IIIa抑制劑、降血脂藥物、Beta阻斷劑和ACE抑制劑)。Clopidogrel的療效與aspirin的劑量無關(一天一次，每次75mg-325mg)。

Clopidogrel使用於急性ST段上升之心肌梗塞病人的安全性及療效，已於兩個隨機分組、有安慰劑對照組、及雙盲試驗的臨床試驗(CLARITY及COMMIT)中做過評估。

在CLARITY試驗中總共收納了3,491名病人，他們於12小時內曾發生ST段上升之心肌梗塞，並且計劃接受血栓溶解劑之治療。病人接受的藥物為Clopidogrel (預載劑量為300 mg，之後每天給藥75 mg；共1,752位病人)或安慰劑(共1,739位病人)，這兩組皆併用Aspirin (預載劑量為150-325 mg，之後則每天給藥75-162 mg)，另加上一種纖維蛋白溶劑，如果需要的話，還會再加上肝素。病人會接受30天的追蹤。試驗的主要終點為在出院前的血管攝影中發現梗塞的動脈發生綜合性閉塞的現象、或死亡、或在冠狀動脈血管攝影前有心肌梗塞復發的情況。若病人沒有作血管攝影，則試驗的主要終點為死亡、或在試驗的第8天前或出院前出現心肌梗塞復發。病人中有19.7%為女性，年齡>65歲者則占了29.2%，接受纖維蛋白溶劑治療的病人共占79.9%(Fibrin specific: 68.7%, Non-fibrin specific: 31.1%)，89.5%接受肝素，78.7%接受Beta阻斷劑，54.7%接受ACE抑制劑以及63%接受Statins藥物治療。

Clopidogrel治療組及安慰劑組的病人達到主要終點的比例分別為15%及21.7%，這代表相對於安慰劑組，Clopidogrel組達到主要終點的絕對比例降低76.7%，也就是說，兩組達到主要終點的差異，Clopidogrel組比安慰劑組降低了36% (95% CI: 0.53、0.76；p<0.001)，可降低動脈發生綜合性閉塞的現象。這項利益與病人的年齡、性別、心肌梗塞的部位、使用纖維蛋白溶劑的種類或使用肝素與否均無關。

在2x2階乘設計的COMMIT試驗中，共收納了45,852名病人，他們在24小時內出現過疑為心肌梗塞的發作，並有心電圖的不正常情形(例如，ST段上升、ST段受壓屈，或左束分支被阻斷)。病人會接受Clopidogrel (每日劑量為75 mg，共22,961位病人)或安慰劑(共22,891位病人)，同時併用aspirin治療(每日劑量為162 mg)，共治療28天或直到出院為止。共同的主要終點為任何原因所造成的死亡、第一次出現心肌梗塞復發、中風或死亡。這些病人中有27.8%為女性，58.4%其年齡>60歲(>70歲者占26%)、54.5%有接受纖維蛋白溶劑治療。

Clopidogrel組可有效降低因任何原因所造成的死亡之相對危險性達7% (p=0.029)，可降低心肌梗塞及中風或死亡的整體相對危險性達9% (p=0.002)，絕對比例分別降低0.5%及0.9%。這項利益與病人的年齡、性別、及是否有使用纖維蛋白溶劑無關，且在治療後的24小時內即可見到效果。

急性冠心症 (ACS) 以P2Y12 抑制劑降階治療

於急性冠心症(ACS)急性期之後，將較強效P2Y12 受體拮抗劑換改成clopidogrel且併用aspirin治療已在兩項隨機性、由試驗醫師發起的試驗(ISS-試驗TOPICAL及試驗TROPICAL-ACS中進行評估並已取得臨床數據。較強效P2Y12抑制劑 (ticagrelor 或 prasugrel) 之臨床效益在極組試驗中已證實明顯著減少復發性缺血事件(包括急性及亞急性支脈內血栓(ST)、心肌梗塞(MI)及緊急血運重新灌流)。雖然在第1年期間對於缺血事件的效益具一致性，但較大幅度減少ACS之後缺血的復發仍在治療開始後的數天、相對地，事後分析證實，較強效P2Y12抑制劑會顯著增加出血的風險，這主要發生在維持期，意即在急性冠心症(ACS)發生後的一個月之後。TOPIC試驗及TROPICAL-ACS試驗乃為了探討如何在維持療效的情況下，減少出血事件的發生。

TOPIC 試驗 (急性冠心症發生後抑制血小板的時間點)

這是一項由試驗醫師發起的隨機性、開放性試驗，納入對象為需要進行經皮冠狀動脈介入治療(PCI)的急性冠心症(ACS)病人。病人正接受aspirin及一種較強效P2Y12阻斷劑治療且在一個月內不曾出現不良事件，這些病人會被分成至更換藥物為固定劑量之aspirin加上clopidogrel (雙重抗血小板藥物(DAPT)降階治療)或持續接受原有的藥物治療 (DAPT不變)。

整體來說，在646名有ST段上升之心肌梗塞(STEMI)或非ST段上升之心肌梗塞(NSTEMI)或不穩定心絞痛的病人中有645名進入分析 (DAPT降階治療組(322名)；DAPT不變組(323名))，DAPT降階治療組有316名病人(98.1%)，DAPT不變組有318名病人(98.5%)被追蹤一年。這兩組的追蹤時間中位數為359天。兩組在試驗中的病人特性相似。

主要指標涵蓋了ACS後1年內發生心血管事件死亡、中風、緊急血管重新灌流，以及出血學術研究協會(BARC)所定義的出血等級≥2之綜合結果，這些事件發生於DAPT降階治療組有43名(13.4%)及DAPT不變組有85名(26.3%) (p<0.01)。此具統計意義之顯著差異主要來自於較少的出血事件，但缺血性指標並無差異(p=0.36)，BARC等級≥2的出血事件發生率於DAPT降階治療組(4.0%)低於DAPT不變組 (14.9%) (p<0.01)。所有BARC定

義之出血事件發生於DAPT降階治療組有30名(9.3%)，DAPT不變組有76名(23.5%)(p<0.01)。

TROPICAL-ACS試驗 (急性冠心症接受長期抗血小板治療之血小板抑制反應檢測)

這是一項由試驗醫師發起的隨機性、開放性試驗，納入對象為2,610名成功接受經皮冠狀動脈介入治療(PCI)且生物標記呈陽性的急性冠心症(ACS)病人。病人經隨機分配給予prasugrel 5或10 mg/d (0-14天) (1306名)，或給予prasugrel 5或10 mg/d (0-7天)之後降階改給clopidogrel 75 mg/d(8-14天) (1304名)，兩者皆合併使用ASA (<100 mg/day)。第14天時進行血小板功能檢測(PFT)，僅使用prasugrel的病人繼續接受11.5個月prasugrel之治療。

接受降階治療的病人則進行血小板高反應性(HPR)檢測，若HPR≥46單位，則病人升階改回接受prasugrel 5或10 mg/d 11.5個月之治療；若HPR<46單位，則病人持續接受clopidogrel 75 mg/d 治療11.5個月。因此，引導降階組的病人或為接受prasugrel (40%) 或接受clopidogrel (60%)之治療，所有病人都持續使用aspirin且追蹤1年。

主要指標為第12個月時的心血管事件死亡、心肌梗塞(MI)、中風及BARC出血等級≥2之合併發生率。試驗達到符合非劣性之主要指標-事件出現於引導降階組有95名(7%)及控制組有118名(9%) (非劣性p=0.0004)。引導降階組並未提高缺血事件的合併風險 (引導降階組為2.5%，控制組為3.2%；非劣性P值=0.0115)，BARC出血等級≥2的關鍵次要指標風險亦未見提高 (引導降階組為5%，控制組為6%；非劣性P值=0.23)。所有出血事件 (BARC等級1-5)的累積發生率於引導降階組為9% (114事件)相對於控制組為11% (137事件) (p=0.14)。

心房纖維顫動

ACTIVE-W及ACTIVE-A分別為ACTIVE試驗中的兩個試驗，收納的病人中包括至少帶有一項血管事件危險因子的心房纖維顫動病人。根據病人之收納標準，ACTIVE-W試驗的病人必須為可以接受維他命K拮抗劑（例如 warfarin）治療者，ACTIVE-A試驗的病人為不能或不願接受維他命K拮抗劑治療者。

ACTIVE-W試驗顯示，維他命K拮抗劑的治療效果優於clopidogrel與aspirin之併用效果。

ACTIVE-A試驗（共7,554位病人）為比較 clopidogrel 75 mg/day+ASA（3,772名病人）相對於安慰劑+ASA（3,782名病人）之療效的多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照之試驗。Aspirin的建議劑量為75-100 mg/day，病人接受治療的時間長達5年。

ACTIVE試驗中進入隨機分組的病人为確定有心房纖維顫動者，他們有可能為永久性的心房纖維顫動，或是在過去6個月內至少間歇性發作過2次心房纖維顫動，且至少帶有一項危險因子者，例如年齡≥75歲，或年齡介於55-74歲之間但患有需要治療的糖尿病或之前確實有過心肌梗塞或證實有冠狀動脈疾病者；接受高血壓治療者；之前曾有過中風、暫時性腦缺血發作（TIA）或非中樞神經系統性瘡；左心室功能不全且左心室射出血率<45%；或確實有周邊血管疾病者。CDADS的平均分數為2.0（範圍介於0-6）。

試驗主要排除條件包括：近期六個月有內消化性潰瘍紀錄者、曾有顱內出血、顯著血小板減少症(血小板計數< 50 × 10⁹/L)、需服用clopidogrel或口服抗凝血劑(OAC)之Clopidogrel或ASA之任一者無法耐受的病人、ACTIVE-A試驗中有73%的病人因醫師評估後認為不適合接受維他命K拮抗劑之治療，無法遵從國際標準凝血時間比（INR）之監測，容易跌倒或造成頭部外傷者，或有出血的特殊危險者而被納入本試驗；至於另外26%病人則是本人沒有服用維他命K拮抗劑的意願，因此醫師尊重其決定。

病人中有41.8%為女性，平均年齡為71歲，其中41.6%的病人年齡≥75歲。所有的病人中有23.0%接受抗心律不整藥物之治療，52.1%接受乙型阻斷劑 (beta-blocker) 之治療，54.6%接受血管加壓素轉換酶抑制劑（ACE-I）之治療，25.4%接受statin類藥物之治療。

Clopidogrel+ASA組的病人達到主要療效終點（至首次發生中風、心肌梗塞、非中樞神經系統性瘡或因血管事件而死亡的時間）的人數為832人（22.1%），安慰劑+ASA組為924人（24.4%）（相對風險降低了11.1%，95% CI: 2.4%-19.1%，p=0.013）。

Clopidogrel+ASA組之主要血管事件發生風險下降的主要原因為中風的發生率大幅下降，發生中風的病人数在clopidogrel+ASA組有296人（7.8%），安慰劑+ASA組則為408人（10.8%）（相對風險降低了28.4%，95% CI: 16.8%-38.3%，p=0.00001）。

Clopidogrel+ASA組之缺血性中風之發生率明顯地低於安慰劑+ASA組（6.2% vs.9.1%；相對風險降低了32.4%，95% CI: 20.2%-42.7%）。

接受clopidogrel+ASA治療會降低發生任何嚴重度之中風的風險。此外，clopidogrel+ASA組發生非癱瘓性中風的病人数比安慰劑+ASA組少了46人，至於癱瘓性或致死性中風的人數則為clopidogrel+ASA組比安慰劑+ASA組少了69人。

Clopidogrel+ASA組的心肌梗塞發生率有下降的趨勢（相對風險降低了21.9%，95% CI: -3%-40.7%，p = 0.08），兩組在非中樞神經系統性瘡或因血管事件死亡的發生率上相當。

藥動學特性 (依文獻記載)

吸收：單次及多次劑量給予口服的clopidogrel 75 mg，clopidogrel會被迅速吸收。原藥clopidogrel最高血漿濃度(單次口服75 mg約2.2-2.5 ng/ml)約在服藥後45分鐘出現。根據經由尿液排泄的代謝產物計算，至少有50%的clopidogrel被吸收。

分布：Clopidogrel和其主要循環於血液中的(非活性)代謝產物在體外與人體血清蛋白的結合為可逆性的，其結合率分別為98%和94%，在體外濃度極廣的範圍內，與人體血清蛋白的結合為非飽和性的。

代謝：Clopidogrel在肝臟進行廣泛的代謝，在體內和體外clopidogrel依二個主要代謝路徑，一是藉由Esterase水解成無活性carboxylic acid衍生物(佔循環中代謝產物85%)，另一是藉由多重CYP450酵素代謝。Clopidogrel首先代謝成2-oxo-clopidogrel中間代謝物，接著2-oxo-clopidogrel中間代謝物形成活性代謝物，Clopidogrel的thiol衍生物。活性代謝物主要由CYP2C19和其他CYP酵素包含CYP3A4、CYP1A2和CYP2B6作媒介。此活性thiol代謝產物已在體外被分離出來，會迅速且不可逆的與血小板受體結合，來抑制血小板凝集。

投給Clopidogrel 300 mg單一預載劑量後，其活性代謝物所達到的最高濃度(C_{max})為給予75 mg維持劑量4天後之活性代謝物濃度的兩倍，C_{max}大約會在給藥後的30-60分鐘內達到。

排泄：人類口服C¹⁴標記的clopidogrel，在服藥120小時後，約有50%經由尿液排除，約46%經由糞便排除。口服單一劑量75 mg給藥後，clopidogrel半衰期約6小時，單一劑量或多次劑量給藥後，其主要循環於血液中的非活性代謝產物(the main circulating metabolite)排除半衰期為8小時。

藥物基因學 (依文獻記載)：CYP2C19與活性代謝物及中間代謝物2-oxo-clopidogrel的生成有關。依據CYP2C19基因型不同，Clopidogrel活性代謝物藥動學和抗血小板作用，在不同的體內血小板凝集試驗測量中呈現不同的反應。CYP2C19¹對偶基因相當於全功能代謝，而CYP2C19²和CYP2C19³對偶基因則不見功能活性。CYP2C19²和CYP2C19³對偶基因在白種人功能減少的對偶基因中佔大多數(85%)，於亞洲代謝功能不佳者佔99%。其他不見具代謝功能或代謝功能較差的對偶基因則較不常見，包括CYP2C19⁴、⁵、⁶、⁷、⁸(但不限於此)。代謝功能不佳者的病人會具備兩個以上所述定義之不見功能的對偶基因。CYP2C19代謝功能不佳之病人的基因型出現頻率在白種人大約占了2%，在黑種人中占了4%，中國人則占了約14%。目前已有檢驗可測出病人所攜帶的CYP2C19基因型。

在一項以40名健康受試者為對象的交叉試驗中，依受試者的CYP2C19代謝能力(極快速代謝、廣泛代謝、中度代謝及代謝不佳)分為4組，每組10人，給藥方式為先投予300 mg，之後再給予75 mg/day，以及先投予600 mg，之後再給予150 mg/day，皆給藥五天(達到穩定狀態)以評估其藥動學及抗血小板反應。試驗結果顯示，極快速代謝、廣泛代謝及中度代謝者的clopidogrel活性代謝物濃度及平均抑制血小板凝集的能力(IPA)並無顯著之差異。然而，代謝功能不佳者的活性代謝物濃度比廣泛代謝者降低了63-71%，若代謝功能不佳者所接受的劑量為300 mg/75mg，其抗血小板的反應較差，平均抑制血小板凝集(以5 μM ADP做測試)的反應為24% (24小時)及37% (第5天)，相對於廣泛代謝者，其平均抑制血小板凝集的反應為39% (24小時)及58% (第5天)，中度代謝者的平均抑制血小板凝集之反應為37% (24小時)及60% (第5天)。若代謝功能不佳者所接受的劑量為600 mg/150 mg，其體內活性代謝物的濃度會高於服用300 mg/75 mg之濃度。另外，代謝功能不佳者的平均抑制血小板凝集之反應為32% (24小時)及61% (第5天)也高於服用300 mg/75 mg的反應，該反應與其他CYP2C19代謝能力組別之受試者服用300 mg/75 mg的反應類似。但是這群病人的最適劑量尚未能從臨床試驗的結果得到定論。

依CYP2C19的代謝能力之不同來探討活性代謝物的藥動學及抗血小板反應

	劑量	極快速代謝 (10名受試者)	廣泛代謝 (10名受試者)	中度代謝 (10名受試者)	代謝不佳 (10名受試者)
AUC _{last} (ng · h/mL)	300 mg(第1天)	33 (11)	39 (24)	31 (14)	14 (6)
	600 mg(第1天)	56 (22)	70 (46)	56 (27)	23 (7)
	75 mg (第5天)	11 (5)	12 (6)	9.9 (4)	3.2 (1)
	150 mg (第5天)	18 (8)	19 (8)	16 (7)	7 (2)
平均抑制血小板凝集的反應* (IPA)	300 mg(第1天)	40 (21)	39 (28)	37 (21)	24 (26)
	600 mg(第1天)	51 (28)	49 (23)	56 (22)	32 (25)
	75 mg(第5天)	56 (13)	58 (19)	60 (18)	37 (23)
	150 mg(第5天)	68 (18)	73 (9)	74 (14)	61 (14)

上述數字為平均值(標準差)

*以5 μM ADP測試抑制血小板凝集的能力：數值愈大代表抑制血小板凝集能力愈強

根據一項大型試驗(包括6個試驗，共335名受試者接受clopidogrel治療達到穩定狀態)所得到的結果顯示，中度代謝能力者和代謝功能不佳者的活性代謝物濃度分別較廣泛代謝者降低了28%及72%，抑制血小板凝集的能力(以5 μM ADP做測試)則較廣泛代謝者分別降低了5.9%及21.4%，其結果與上述結果一致。

接受clopidogrel治療之病人的CYP2C19基因型對臨床試驗結果所造成的影響，至今尚無具有前瞻性、隨機分組及有對照組的試驗做過評估，然而，可藉由一些回溯性的分析來評估接受clopidogrel治療之病人的基因型所造成的影響；這些試驗包括CURE (7,21人)、CHARISMA (2,428人)、CLARITY-TIMI 28 (227人)、TRITON-TIMI 38 (1,477人)及ACTIVE-A (601人)及一些已發表的世代研究(cohort study)。

在TRITON-TIMI 38試驗及三個世代研究(Collet、Sibbing、Giusti)中，將中度代謝及代謝功能不佳的病人合併於同一組別進行分析，結果顯示其發生心血管事件(死亡、心肌梗塞及中風)或支架栓塞的比例高於廣泛代謝者。根據CHARISMA試驗及一項世代研究(Simon)的結果顯示，只有代謝功能不佳者的事件發生率高於廣泛代謝者。

從CURE、CLARITY、ACTIVE-A試驗及一項世代研究(Trenk)的結果看來，事件發生率不會因代謝者狀態的不同而增加。

這些分析都沒有適當的樣本數，因此無法用以測定代謝功能不佳者在結果上的差異。

特殊族群：這些特殊族群的clopidogrel活性代謝物的藥效學仍未知。

腎功能不良：每天服用clopidogrel 75 mg，多次給藥以來，嚴重腎功能不良病人(creatinine廓清率5到15 mL/min)的主要循環於血液中的代謝產物的血漿濃度比中度腎功能不良病人(creatinine廓清率30到60 mL/min)或健康自願受試者為低。雖然其抑制血小板凝集的作用較健康自願受試者低25%，其出血時間的延長則每日給予clopidogrel 75 mg的健康自願受試者類似。此外，病人對本藥的臨床耐受性尚良好。

肝功能不良：每日服用clopidogrel 75 mg，連續服用10天，嚴重肝功能不良病人其抑制ADP誘導血小板凝集與肝功能正常者相似，兩組平均出血延長時間也相似。

種族：會造成代謝降低或代謝緩慢的CYP2C19代謝酶的盛行率依種族而有所差異(請參閱「藥物基因學」)。根據文獻，只有非常有限的亞洲種族數據可用來評估此CYP基因型對臨床結果的影響。

臨床前安全性資料

在大鼠和獼猴的研究中，最常觀察到的效應為肝功能的改變，此肝功能的變化通常發生在人類常用劑量(75 mg/day)的25倍以上時，影響到肝臟酵素。人類在治療劑量下尚未發現Clopidogrel對人類的肝臟酵素有影響。在極高的劑量下(人類常用劑量的250倍)，使用Clopidogrel於大鼠和獼猴時曾有有關耐受性的報告(胃炎、胃腹瀉和嘔吐)。

給予最高77 mg/kg/day的Clopidogrel人類劑量(75 mg/day)的25倍，老鼠服用78週和大鼠服用104週後並未發現有致癌性。

體內和體外試驗顯示Clopidogrel無基因遺傳毒性(Genotoxicity)。Clopidogrel對雄性和雌性大鼠的生殖力無影響，對大鼠和兔子亦無導致畸形的(Teratogenic)作用，給與哺乳的雌鼠服用Clopidogrel，會稍微延緩其後代之發育，以放射性標定的Clopidogrel藥動學試驗顯示Clopidogrel和其代謝產物會分泌於乳汁中，因此其直接(輕微的毒性)和間接的效應(口味差)不可排除。

【保存條件】

請儲存在25℃以下，並儲放在原包裝內。

【包裝】

2~1000錠PTP鋁箔盒裝。

委託者：美時化學製藥股份有限公司

地址：台北市信義區松仁路27號7樓

製造廠：培力藥品工業股份有限公司

廠址：台中市西屯區工業區六路11號