

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

在 CLARITY 試驗中總共收納了 3,491 名患者，他們於 12 小時內會發生 ST 段上升之心肌梗塞，並且計劃接受血栓溶解劑之治療。病患接受的藥物為 Clopidogrel（起始劑量為 300mg，之後每天給藥 75mg；共 1,752 位病人）或安慰劑（共 1,739 位病人）。這兩組皆併用 ASA（起始劑量為 150–325mg，之後則每天給藥 75–162mg），再加上一種纖維蛋白溶解劑，如果須要的話，還會再加上肝素。病患會接受 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。若病患沒有作血管攝影，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 歲者占了 29.2%。接受纖維蛋白溶解劑治療的病患共占了 99.7%（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 治療組和安慰劑治療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了 6.7%，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。這項利益與病患的年齡、性別、心肌梗塞的部位、使用纖維蛋白溶解劑的種類或使用肝素與否均無關。

在 2x2 隨機設計的 COMMIT 試驗中，共收納了 45,852 名患者。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 段受壓抑，或左束分支被阻斷）。病患會接受 Clopidogrel（每日劑量為 75mg，共 22,961 位病人）或安慰劑（共 22,891 位病人），同時併用 ASA 治療（每日劑量為 162mg），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% 有接受纖維蛋白溶解劑治療。

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%。這項利益與病患的年齡、性別、及是否有使用纖維蛋白溶解劑無關，且在治療後的 24 小時內即可見到效果。

藥動學特性【依文獻記載】

多次劑量給予口服的 Clopidogrel 75mg，Clopidogrel 會被迅速吸收。然而，在服藥 2 小時後，原藥物（parent compound）之血漿濃度極低，通常低於可定量的極限 (0.00025 mg/L)。根據經由尿液排泄的代謝產物計算，至少有 50% 的 Clopidogrel 被吸收。

Clopidogrel 在肝臟進行廣泛的代謝，其出現在體循環中的主要代謝產物為 carboxylic acid 的衍生物，此代謝產物並無不具有活性，約佔血漿中藥物的 85%。此主要代謝產物的最高血中濃度約在服藥後一小時出現（口服 75mg 的 Clopidogrel，最高血中濃度約為 3 mg/L）。

Clopidogrel 為一 prodrug。其活性代謝產物為一 thiol 衍生物，是經由氧化 clopidogrel 形成 2-oxo-clopidogrel 之後水解。Clopidogrel 主要是經由 cytochrome P450 isoenzymes 2B6 和 3A4 氧化，少數經由 cytochrome P450 isoenzymes 1A1、1A2 和 2C19 氧化。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結合，來抑制血小板凝聚。此活性代謝產物在血漿中尚未能被偵測到。

在 Clopidogrel 給藥劑量範圍 50 到 150mg 之間其主要循環於血液中的代謝產物之藥動學呈線性（血漿濃度和劑量成比例）。

Clopidogrel 和其主要循環於血液中的代謝產物在體外與人體血漿蛋白結合為可逆性的，其結合率分別為 98% 和 94%。在體外濃度極廣的範圍內，其與人體血漿蛋白的結合為非飽和的。

人類口服 ¹⁴C 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。單一劑量或多次劑量給藥後，其主要循環於血液中的代謝產物 (the main circulating metabolite) 的半衰期為 8 小時。

每天給予 Clopidogrel 75mg，多次給藥以後，嚴重腎功能不良患者（creatinine 廉清率 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患者 (creatinine 廉清率 30 到 60 mL/min) 或健康自願受試者為低。雖然其抑制血小板凝聚的作用較健康自願受試者低 25%，其出血時間的延長則和每日給予 Clopidogrel 75mg 的健康自願受試者類似。此外，患者對本藥的臨床耐受性尚稱良好。對於健康受試者和肝硬化 (Child-Pugh class A or B) 的病人，給予單一劑量或多次劑量的 Clopidogrel，評估其藥動及藥效學。每日服用 Clopidogrel 75mg，連續服用 10 天，一般來說是安全的，病人耐受性尚稱良好。肝硬化病人的 Clopidogrel 最高血中濃度為正常人的數倍。然而此兩組受試者之主要循環於血液中的代謝產物的血漿濃度、ADP 誘導之血小板凝聚和出血時間差異不大。

臨床前安全性資料【依文獻記載】

在大鼠和鴉鴉的研究中，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 對大鼠

和鴉鴉時曾有胃腸耐受性差的報告（胃炎、胃糜爛和嘔吐）。

給與最高 77 mg/kg/day 的 Clopidogrel 人類日劑量 (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 對雄性與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。

賦型劑

Lactose, pregelatinized starch, polyethylene glycol 6000, hydrogenated vegetable oil, microcrystalline cellulose, ferric oxide red, opadry II

效期 二年

儲存 請儲存於 25°C 以下，並儲放在原包裝內。
包裝 2 - 1000 粒 PTP 盒裝、塑膠瓶裝

委託者

天行健實業有限公司
241 台北市三重市中正北路 560 巷 36 號

製造廠

西德有機化學藥品股份有限公司
241 台北市三重市中正北路 560 巷 36 號