普健通膜衣錠 75 毫克

Platon Film-coated Tablets 75mg

衛署藥製字第 048062 號

本藥須由醫師處方使用

【成分名】

Clopidogrel

【劑型、含量】

每錠含 Clopidogrel hydrogen sulfate 98mg（相當於 Clopidogrel 75mg）。

賦形劑：請參考賦形劑欄。

【適應症】

－降低近期發生中風、心肌梗塞或周邊動脈血管疾病的粥狀動脈硬化病人之粥狀動脈栓塞事件（如：心肌梗塞、中風或其他因血管病變引起的死亡）的發生。

－與 Aspirin 併用降低非 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）病人(包括經皮冠狀動脈介入性治療後放置支架的患者)之粥狀動脈栓塞事件。

－與 Aspirin 併用可用於以內科治療的 ST 段上升之急性心肌梗塞病人。

【劑量和用法】

成人和老年人：Clopidogrel 的建議劑量為每天 75mg，一天一次，可和食物同時服用或分開服用。

有急性冠心症的患者：

非 ST 段上升的急性冠心症（不穩定性心絞痛或非 Q 波型心肌梗塞）：

Clopidogrel 治療應從單一預載劑量（loading dose）300mg 開始，之後每天給藥 75mg，並同時服用乙醯水楊酸（Aspirin）75mg-325mg，一天一次。由於高劑量的 Aspirin 可能引起出血的危險，建議 Aspirin 的劑量不可超過 100mg。目前 Clopidogrel 最適當的治療期尚未確立，臨床試驗數據可支持使用至 12 個月，最大效益約在服藥後第三個月出現（請參考“藥效學特性”欄）。

ST 段上升之急性心肌梗塞：

不論是否使用血栓溶解劑，Clopidogrel 應給予每日單一劑量 75mg，開始時可給予或不給予預載劑量（loading dose），同時併用 Aspirin，超過 75 歲的病患開始治療時，不應給予預載劑量，症狀發生後應儘早開始合併療法且應持續使用至少四個星期，併用 Clopidogrel 與 Aspirin 超過四個星期的效益尚未確立。（請參考“藥效學特性”欄）。

患有心房纖維顫動的患者，Clopidogrel 應給予每日單一劑量 75mg，Aspirin (日劑量 75-100mg)應同時給藥並與 Clopidogrel 持續併用治療之（請參考“藥效學特性”欄）。

兒童和青少年：兒童與青少年之療效及安全性尚未建立。

藥物基因學

肝臟酵素 CYP2C19 代謝功能不佳病人會降低 Clopidogrel 之抗血小板反應，雖然提高 Clopidogrel 劑量會增強 CYP2C19 代謝功能不佳病人之抗血小板反應，惟 CYP2C19 代謝功能不佳病人之適當給藥劑量尚未完全建立。

腎臟功能不全之病患：使用於腎功能不良患者之經驗有限。

肝臟功能不全之病患：使用於可能有出血體質的中度肝功能不良患者之經驗有限(請參考“警語及注意事項”欄)

【禁忌】

對藥品主成分或其他非活性成份過敏者。

嚴重肝功能不良的患者。

正在出血的患者如消化性潰瘍或顱內出血的患者。

懷孕及授乳婦（請參考”懷孕和授乳”欄）。

【警語及注意事項】

由於有血液學方面的不良反應和出血的危險，在治療期間應檢驗血球計數，且當出現有出血的臨床症狀時應立即進行適當的檢查（請參考“不良反應”欄）。和其他抗血小板製劑一樣，Clopidogrel應小心使用於可能有出血危險的病人，例如：創傷、手術、其他病理狀況或接受Aspirin、肝素、glycoprotein IIb/IIIa 抑制劑或非固醇類抗炎止痛劑（NSAID）包括Cox-2抑制劑、或選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRIs)。病人應小心注意任何可能的出血徵兆，包括隱匿性的出血，特別是在治療開始的第一週及手術或侵入性心臟檢查後。由於可能會增加出血的危險，Clopidogrel不建議與口服抗凝血劑併用（請參考“交互作用”欄）。若病人選擇手術治療並且不希望在手術期間有抗血小板作用者，應於手術進行前 7 天停止使用 Clopidogrel。在進行任何手術或增加其他新的藥品前，病人應告知醫師或牙醫師目前有服用 Clopidogrel。Clopidogrel 會延長出血時間，應小心使用於有出血傾向的病人（特別是有潛在性胃腸道和眼內出血的病人）。

服用 Clopidogrel（無論是單獨服用或和 Aspirin 併用）的病人應被告知當受傷時，傷口止血所需要的時間可能會比平常更長一些，若發現任何不正常出血狀況時，應立即看醫師。

近期曾發生暫時性腦缺血發作(TIA)或缺血性中風

近期曾發生暫時性腦缺血發作或缺血性中風的患者為缺血性事件復發的高風險者，無證據顯示併用 ASA 及 Clopidogrel 的臨床效益優於單獨使用 Clopidogrel，且此合併療法會增加大出血的機率。

服用 Clopidogrel 後有極少數血栓性血小板減少性紫斑症（TTP）的病例被報告（有時發生在服藥初期），其特徵為血小板減少及微血管病變性溶血性貧血，有時併有神經學症狀、腎功能不良或發燒。TTP 是一種須立即治療的病症，治療方式包括換血治療（plasmapheresis）。

服用 clopidogrel 後曾有後天性血友病的病例被報告。對於確認為單獨的部分凝血活酶時間(aPTT)延長伴隨有/無出血的患者，需被考慮為後天性血友病。被確診為後天性血友病的病患應經由專科醫師管理及治療，並且應停止服用 clopidogrel。

藥物基因學：若以 Clopidogrel 之建議劑量投予 CYP2C19 代謝功能不佳者，其產生 Clopidogrel 活性代謝物的濃度會較低，因此抗血小板的功能會變差。患有急性冠心症或接受經皮冠狀動脈介入性治療且其 CYP2C19 代謝功能不佳的患者，若接受 Clopidogrel 之建議劑量治療，其發生心血管事件的機率會高於 CYP2C19 代謝功能正常者。目前有一些檢驗可用來確認患者的 CYP2C19 基因型：這些檢驗有助於治療方式的選擇。若確定患者為 CYP2C19 代謝功能不佳者，可考慮給予較高劑量的 Clopidogrel〈請參考“劑量和用法”欄之藥物基因學〉

Clopidogrel 主要透過 cytochromeP450 酵素系統代謝成活性代謝物，尤其是藉由肝臟酵素 CYP2C19。由臨床試驗顯示，當以 Clopidogrel 之一般建議劑量投予肝臟酵素 CYP2C19 代謝功能不佳者，其產生 Clopidogrel 活性代謝物之血中濃度會降低，抗血小板凝集之功能亦會變差。

患有急性冠心症(Acute Coronary Syndromes; ACS)或接受經皮冠狀動脈介入性治療(Percutaneous Coronary Intervention; PCI)且其肝臟酵素 CYP2C19 代謝功能不佳之病人，若接受 Clopidogrel 一般建議劑量治療，其發生心血管事件之風險會高於肝臟酵素 CYP2C19 代謝功能正常者。

目前已有檢驗方法可用於確認病人之肝臟酵素 CYP2C19 基因型。若確認病人為肝臟酵素 CYP2C19 代謝功能不佳者，可考慮調整 Clopidogrel 藥品劑量或選擇其他治療方式。

Thienopyridines 類藥物的交叉反應(cross-reactivity)

應評估患者對 Thienopyridines 類藥物的過敏史(如：Ticlopidine， prasugrel)，曾有 Thienopyridines 類藥物的交叉反應報告。Thienopyridines 類藥物可能造成輕微至嚴重的過敏反應如紅疹、血管性水腫、或血液學反應包含血小板減少及嗜中性白血球減少。曾對任一 thienopyridines 類藥物發生有過敏反應及/或血液學反應的病患可能有較高的風險產生對其他 thienopyridines 類藥物的(不)相同反應。建議須監測交叉反應。

Clopidogrel 使用於腎功能不良患者之經驗有限，應小心使用於此病人群(請參考“劑量和用法”欄)。

Clopidogrel 使用於可能有出血體質的中度肝功能不良患者之經驗有限，應小心使用於此病人群(請參考“劑量和用法”欄)。

本醫療產品含有乳糖。對 galactose 無耐受力，缺乏 Lapp lactase 或 glucose-galactose 吸收障礙之罕見遺傳疾病之病患，不宜使用本藥。

本醫療產品含有氫化蓖麻油(Hydrogenated castor oil)可能造成腸胃不適或腹瀉。

【交互作用】

與出血風險有關之藥物：由於潛在加乘效應可能增加出血的危險。與出血風險有關之藥物併用時應小心。

口服抗凝血劑 Warfarin：

由於可能增加出血的危險，與 Warfarin 併用時應小心。請參考“警語及注意事項”欄。

Glycoprotein IIb/IIIa 抑制劑：

Clopidogrel 與 glycoprotein IIb/IIIa 抑制劑併用可能增加創傷、外科手術或其他病理狀況出血的危險，併用時應小心。請參考“警語及注意事項”欄。

乙醯水楊酸（Aspirin）：

Aspirin 並不會改變 Clopidogrel 對血小板凝集的抑制作用，但 Clopidogrel 會加強 Aspirin 對 collagen-induced 血小板凝集的抑制效應。然而，一天內服用 Aspirin 500mg 一天兩次，不會顯著增加因服用 Clopidogrel 導致的出血時間延長。由於 Clopidogrel 和 Aspirin 併用產生藥效學上的交互作用是可能的，會導致出血的危險性增加，因此併用時應小心（請參考“警語及注意事項”欄）。

Clopidogrel 和 Aspirin 在臨床上已併用長達一年以上的時間（請參考“藥效學特性”欄）。

肝素（Heparin）：

在一健康志願受試者的研究顯示，Clopidogrel 不會改變肝素的凝血效應，併用時亦不需調整肝素的劑量。肝素也不會影響 Clopidogrel 引起的血小板抑制作用。Clopidogrel 和肝素併用產生藥效交互作用是可能的，會導致出血的危險性增加，因此併用時應小心（請參考“警語及注意事項”欄）。

血栓溶解劑（Thrombolytics）：

併用 Clopidogrel、特異性纖維蛋白或非特異性纖維蛋白血栓溶解劑和肝素於發生急性心肌梗塞病人的安全性評估結果顯示，其出血的發生率和 Aspirin 併用血栓溶解劑和肝素近似。（請參考“副作用”欄）。

非固醇類抗炎止痛劑（NSAIDs）：

健康志願受試者併用 Naproxen 和 Clopidogrel 會引起隱匿性胃腸道出血。然而，由於缺乏其他 NSAIDs 和 Clopidogrel 的藥品交互作用試驗證實，是否所有的 NSAIDs 和 Clopidogrel 併用時均會增加胃腸道出血的危險仍不清楚，因此 NSAIDs 和 Clopidogrel 併用時應小心（請參考“警語及注意事項”欄）。

選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRIs):
由於 SSRIs 會影響血小板活動及增加出血的風險，併用 SSRIs 和 Clopidogrel 時應小心。
其他併用治療：
部分 Clopidogrel 會被 CYP2C19 代謝成活性代謝物。使用抑制此酵素活性的藥物預期會導致減少 Clopidogrel 的活性代謝物。但此交互作用的臨床相關性尚未確立。CYP2C19 的強效或中效抑制劑(例如：Omeprazole)不鼓勵併用之〈請參考“交互作用”欄及“藥動學特性”欄之藥物基因學〉。若氫離子幫浦抑制劑要和 Clopidogrel 併用，應考慮使用對 CYP2C19 活性抑制能力較低的氫離子幫浦抑制劑，例如：Pantoprazole。可能抑制 CYP2C19 的藥物包括：omeprazole 及 esomeprazole, fluvoxamine, fluoxetine, moclobemide, Voriconazole, Fluconazole, Ticlopidine, Ciprofloxacin, Cimetidine, Carbamazepine, Oxcarbazepine and Chloramphenicol 等
氫離子幫浦抑制劑：在一項交叉臨床試驗中，給予 Clopidogrel 單藥治療(預載劑量為 300mg，之後每日給藥 75mg)和併用 Omeprazole (80mg，與 Clopidogrel 同時給藥)給藥 5 天以進行比較。試驗結果顯示，Clopidogrel 和 Omeprazole 併服時，Clopidogrel 的活性代謝物濃度下降了 45%(第一天)及 40%(第五天)。Clopidogrel 和 Omeprazole 併用時，對於抑制 5 μM ADP 之血小板凝集作用平均下降了 39%(24 小時)及 21%(第五天)。在第二個交互作用研究中，Omeprazole 80mg 和 Clopidogrel 的標準劑量併服，但服藥時間相隔 12 小時，其結果與之前的結果類似，這也就是說，即使 Clopidogrel 和 Omeprazole 在不同時間服藥，也無法預防兩個藥物之間的交互作用，即 Omeprazole 對 CYP2C19 有抑制作用。第三個交互作用研究則是以 Omeprazole 80mg 併用較高劑量的 Clopidogrel〈預載劑量為 600mg，之後每日給藥 150mg〉，其交互作用的程度與其他 Omeprazole 交互作用研究的結果一致。在一項交叉臨床研究中，健康受試者接受 Clopidogrel 單藥治療(預載劑量為 300mg，之後每日給藥 75mg)及併用 Pantoprazole (80mg，與 Clopidogrel 同時給藥)給藥 5 天以進行比較。試驗結果顯示，Clopidogrel 和 Pantoprazole 併服時，Clopidogrel 的活性代謝物濃度會下降 20%(第一天)及 14%(第五天)。Clopidogrel 和 Pantoprazole 併用時，對於抑制 5 μM ADP 之血小板凝集作用平均下降了 15%(24 小時)及 11%(第五天)。這個結果顯示，Clopidogrel 可以與 Pantoprazole 併用。
CURRENT 試驗則是比較 Clopidogrel 兩種不同劑量的情況(預載劑量為 600mg，之後以 150mg/day 給藥 6 天，繼之再給與 75mg/day 至第 30 天；預載劑量為 300mg，之後以 75mg/day 給藥至第 30 天)。有一項次要分析(共 18,432 名病患)針對使用氫離子幫浦抑制劑(主要為 Omeprazole 及 Pantoprazole)與隨機分組及出院情況的關聯性進行探討，其結果顯示，Clopidogrel 及氫離子幫浦抑制劑的交互作用對主要療效終點(心血管疾病所造成的死亡、心肌梗塞或中風)或任何次要療效終點(包括支架栓塞)都沒有影響。
沒有證據顯示其他降低胃酸的藥物，例如 H2 阻斷劑或制酸劑(Cimetidine 除外，因其為 CYP2C19 抑制劑)會干擾 Clopidogrel 的抗血小板活性。
為了研究 Clopidogrel 和其他併用藥物的藥效和藥動學交互作用，已進行了數個相關的臨床研究。Clopidogrel 和 Atenolol 或 Nifedipine 或 Atenolol 再加上 Nifedipine 併用時並無明顯的臨床藥效學交互作用；Clopidogrel 的藥效活性亦不會因併用 Phenobarbital 或 Estrogen 而明顯受影響。
Digoxin 或 Theophylline 的藥動學特性不會因併用 Clopidogrel 而改變。制酸劑不會影響 Clopidogrel 的吸收程度。
對於長期接受 Warfarin 治療的患者，每天給予 Clopidogrel 75mg 並不會改變 S-warfarin(CYP2C9 的受質)的藥動學特性，也不會影響其國際標準凝血時間比(INR)，但是因為 Clopidogrel 及 Warfarin 對止血各有其獨立的影響性，因此兩者併用會增加出血的風險。然而，高濃度的 Clopidogrel 在體外試驗中會抑制 CYP2C9。Clopidogrel 可能不會影響下列藥物的代謝。例如：Phenytoin、Tolbutamide 和非類固醇抗發炎藥物〈它們是經由 Cytochrome P450 2C9 代謝〉。CAPRIE 試驗顯示 Phenytoin 及 Tolbutamide 和 Clopidogrel 併用可能是安全的。
CYP2C8 的受質藥物：在健康志願者的研究中顯示，clopidogrel 會增加 repaglinide 濃度。體外試驗發現，clopidogrel 之代謝物 glucuronide 會抑制 CYP2C8 而增加 repaglinide 濃度。為避免血漿濃度增加的風險，clopidogrel 與主要由 CYP2C8 代謝清除之藥物（例如，repaglinide、paclitaxel）併用時應小心。
除了上述的藥品交互作用試驗之外，Clopidogrel 與許多在粥狀動脈血栓病人常會使用的藥物尚未進行藥品交互作用的研究，然而參與臨床試驗的病人亦併用許多藥物包括利尿劑、beta 阻斷劑、ACE 抑制劑、鈣離子拮抗劑、降膽固醇藥、冠狀血管鬆弛劑、抗糖尿病藥（包括胰島素）、抗癲癇藥和 GPIIb/IIIa 拮抗劑，Clopidogrel 和上列藥物併用時在臨床上並無明顯的不良交互作用。

【生育能力、懷孕和授乳】

懷孕
目前尚未有針對孕婦的對照試驗研究，由於資料不足，懷孕期間不建議使用 Clopidogrel。
動物試驗結果並未顯示對懷孕期間、胚胎／胎兒的發展，分娩或生產的發展，有直接或間接的傷害（請參考“禁忌”欄）。
授乳
目前未知 Clopidogrel 是否會經由人類的乳汁分泌。動物試驗顯示 Clopidogrel 會分泌於乳汁中，為謹慎起見接受治療時應停止授乳（請參考“禁忌”欄）。
生育能力
動物試驗中，Clopidogrel 對生育能力並無影響。

【開車及操作機械能力】

服用 Clopidogrel 後並未觀察到病人對開車及操作機械能力有不良影響。

【副作用】

臨床試驗經驗：
已有超過 44,000 位參加臨床試驗的病人使用 Clopidogrel 來評估其安全性，包括治療超過一年以上的 12,000 位病人。總體而言，在 CAPRIE 試驗中 Clopidogrel 75mg/day 與 Aspirin 325mg/day 所出現與臨床相關的不良反應相當且不受年齡、性別和種族的影響。在 CAPRIE、CURE、CLARITY、COMMIT 及 ACTIVE-A 試驗中所出現的與臨床相關之不良反應如下。除臨床試驗經驗之外，亦包含自發性不良反應通報。
出血是最常被報告的上市後不良反應，大部分的回報病例均發生在用藥的第一個月內。
出血性障礙
在 CAPRIE 試驗裏，Clopidogrel 組和 Aspirin 組的總出血發生率為 9.3%，嚴重出血病例的發生率在 Clopidogrel 組為 1.4%，在 Aspirin 組為 1.6%。
Clopidogrel 組患者發生胃腸出血的比率為 2.0% ，需要住院的比例為 0.7%；至於 Aspirin 組的相對比例則分別為 2.7%及 1.1%。
其他出血性障礙的總發生率為 Clopidogrel 組高於 Aspirin 組(7.3% vs. 6.5%)；然而，兩組治療組的嚴重出血事件發生率類似 (0.6% vs. 0.4%)；最常見的報告為紫癜/瘀青及流鼻血，其他較不常見的事件為血腫、血尿和眼睛出血（主要是結膜出血）。Clopidogrel 組的顱內出血發生率為 0.4%，Aspirin 組為 0.5%。
在 CURE 試驗裏，Clopidogrel+ Aspirin 組的大出血及小出血比例皆高於 Placebo+ Aspirin (大出血比例為 3.7% vs. % 2.7%，小出血比例為 5.1% vs. 2.4%)。大出血的主要部位包括胃腸道及動脈穿刺部位。對生命具有威脅性出血，其發生率 Clopidogrel+ Aspirin 組高於 Placebo+ Aspirin (2.2% vs. % 1.8%)，但不具有統計學上之意義。兩組在致死性出血的比例並無差異(兩組皆為 0.2%)。不具生命威脅性的大出血，其發生率為 Clopidogrel+ Aspirin 組明顯高於 Placebo+ Aspirin (1.6% vs. % 1%)，兩組的顱內出血發生率相當(0.1%)。
明顯出血的發生率在 Clopidogrel+ Aspirin 組會隨著 Aspirin 的劑量增加而升高（<100mg: 2.6%; 100-200mg: 3.5%; >200mg: 4.9%），在 Placebo+ Aspirin 組亦相同 (<100mg: 2.0%; 100-200mg: 2.3%; >200mg: 4.0%）
出血的危險隨著臨床試驗的進行時程而降低（威脅生命的出血、大出血、小出血、其他出血）：0-1 months[Clopidogrel: (9.6%); placebo: (6.6%)]， 1-3 months[Clopidogrel: (4.5%); placebo: (2.3%)]， 3-6 months[Clopidogrel: (3.8%); placebo: (1.6%)]， 6-9 months[Clopidogrel: (3.2%); placebo: (1.5%)]， 9-12 months[Clopidogrel: (1.9%); placebo: (1.0%)].
在冠狀動脈繞道手術進行 5 天以前停藥的病人，在手術後 7 天內並無過度的大出血發生（4.4% Clopidogrel+ Aspirin vs. 5.3% Placebo+ Aspirin）。在冠狀動脈繞道手術進行前 5 天仍繼續給藥治療的病人，在 Clopidogrel+ Aspirin 組的出血機率為 9.6%，在 Placebo+ Aspirin 組的出血率為 6.3%。
在 CLARITY 試驗裏，出血總發生率在合併用藥組較高（17.4% Clopidogrel+ Aspirin vs. 12.9% Placebo+ Aspirin），兩組之大出血（其定義為顱內出血或血紅素(Hb)下降>5g/dL 的出血）的發生率相當(1.3% Clopidogrel+ Aspirin vs. 1.1% Placebo+ Aspirin)。這項結果與治療前之病患特性、所使用的纖維蛋白溶解劑之種類及使用肝素與否無關。兩組的致命性出血發生率（0.8% Clopidogrel+ Aspirin vs. 0.6% Placebo+ Aspirin）及顱內出血發生率（0.5% Clopidogrel+ Aspirin vs. 0.7 % Placebo+ Aspirin）皆低且相當。
在 COMMIT 試驗裏，兩組出現非顱內明顯出血或顱內出血的總發生率皆很低，而且比例類似(0.6% Clopidogrel+ Aspirin vs. 0.5% Placebo+ Aspirin)。
在 ACTIVE-A 試驗裡，大出血發生率 Clopidogrel+ Aspirin 組高於 Placebo+ Aspirin 組[251 位受試者(6.7%) vs.162 位受試者(4.3%)，相對危險 1.57；95%信賴區間 1.29-1.92；p<0.001]。兩組的大出血多數出現在顱腔之外的部位(5.3% Clopidogrel+ Aspirin vs. 3.5% Placebo+ Aspirin)，主要出現於腸胃道(3.5% vs. 1.8%)。顱內出血的發生率為 Clopidogrel + Aspirin 組高於 Placebo+ Aspirin 組(1.4% vs. 0.8%)。兩組的致死性出血(1.1% Clopidogrel +Aspirin vs. 0.7% Placebo+ Aspirin)及出血性中風(0.8% Clopidogrel + Aspirin vs. 0.6% Placebo+ Aspirin)發生率在統計學上並無顯著的差異。

血液學障礙：

在 CAPRIE 試驗裏，Clopidogrel 組及 Aspirin 組分別有 4 名(0.04%)及 2 名(0.02%)患者出現嚴重的嗜中性白血球缺乏症 (<0.45G/L)。接受 Clopidogrel 治療的 9,599 名患者中，有 2 名病患的嗜中性白血球數降為零，Aspirin 組的 9,586 名患者中則無此情況發生。
Clopidogrel 治療組中曾出現一名再生不良性貧血的個案。
嚴重的血小板減少症 (<80 G/L) 的發生率在 Clopidogrel 組及 Aspirin 組分別為 0.2% 和 0.1%；血小板≦30G/L 的極罕見個案亦曾被報告過。
發生於臨床試驗中或自發性不良反應通報的不良反應，列表如下。而其發生頻率的定義為：常見(≧1/100， <1/10)，不常見(≧1/1,000， <1/100)，罕見(≧1/10,000， <1,000)，非常罕見(<1/10,000)。不良反應表列順序依器官系統分類及嚴重程度遞減。

系統器官分類	常見	不常見	罕見	非常罕見

血液和淋巴系統之不良反應		血小板缺乏症、白血球缺少症、嗜伊性紅血球過多	嗜中性白血球缺乏症，包括嚴重的嗜中性白血球缺乏症	血栓性血小板減少性紫斑症(TTP)請參考“警語及注意事項”欄。再生性不良性貧血，全部血球減少，顆粒性白血球缺乏症，嚴重血小板缺乏症，貧血，嚴重出血—主要是皮膚、肌肉、骨骼、眼(結膜、眼、視網膜)和呼吸道出血、鼻出血、血尿和手術傷口出血；曾有致命的出血案例〈特別是顱內、腸胃道及腹膜後出血〉
免疫系統之不良反應				血清症，過敏反應 *未知發生率：Thienopyridines類藥物的交叉反應過敏(如：Ticlopidine， Prasugrel)
精神病學上之不良反應				精神混亂 產生幻覺
神經系統之不良反應		顱內出血(某些回報病例發生致死的結果) 頭痛，感覺異常(Paresthesia)，頭暈		味覺異常
眼系統之不良反應		眼睛出血(結膜、眼內、視網膜)		
耳朵及迷路方面之不良反應			眩暈	
血管方面之不良反應	血腫			嚴重出血，手術傷口出血，血管炎，低血壓
呼吸道、胸腔和縱膈方面之不良反應	鼻出血			呼吸道出血(咳血、肺出血)，支氣管痙攣，間質性肺炎，嗜酸細胞性肺炎
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
肝臟系統之不良反應				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(紫斑)		水疱紅疹〔中毒性表皮壞死症，史帝文生-強生氏症候群，多形紅斑，急性廣泛性發疹性膿皰症〔AGEP〕〕，血管水腫，紅腫或剝落性紅疹，蕁麻疹，藥物引起的過敏症，藥物性皮疹伴隨嗜酸性粒細胞增多和全身症狀〔DRESS〕，濕疹和扁皮苔癬。
骨骼肌、結締組織和骨頭方面之不良反應				肌肉骨骼出血(關節血腫)，關節炎，關節痛，肌痛
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
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】

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】

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 為一個前驅藥品(Pro-drug)，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 P_2Y_{12} 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 為基因多型性或會被其他藥物抑制，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 75mg 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 75mg 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。

目前已有五個雙盲設計的臨床試驗，其中共收納了 88,000 名患者，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 位粥狀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 75mg 的 Clopidogrel，另一組每天服用 325mg 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 比較，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:02 to 16.4]; p=0.045)；相對於在每 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析)，Clopidogrel 對於周邊動脈疾病組(特別是對於有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 歲以上的病人佳。

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（起始劑量 300mg，之後每天給藥 75mg；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 75~325mg）和其他標準治療。病人最長治療一年。在 CURE 試驗中，有 823（6.6%）位病人接受 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之肝素影響。

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=0.00009）（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，其相對危險性降的百分率分別為 22%（CI:8.6， 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 可降低血栓溶解劑（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，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。特別針對放置血管支架(Stent-Cure 試驗)的 2,172 名患者(佔 CURE 總族群的 17%)所做的事後分析顯示，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 之相對危險性降低了 26.2%，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患者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緊急和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。病患接受的藥物為 Clopidogrel（預載劑量為 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 Aspirin（預載劑量為 150-325mg，之後則每天給藥 75-162mg），另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 階乘設計的 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 Aspirin 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。

心房纖維顫動

ACTIVE-W 及 ACTIVE-A 分別為 ACTIVE 試驗中的兩個試驗，收納的患者中包括至少帶有一項血管事件危險因子的心房纖維顫動患者。根據患者之收納標準，ACTIVE-W 試驗的患者必須為可以接受維他命 K 拮抗劑(例如 Warfarin)治療者。ACTIVE-A 試驗的患者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 7,544 位病人)為比較 Clopidogrel75mg/day +Aspirin (3,772 名患者)相對於安慰劑+Aspirin (3,782 名患者)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 75-100mg/day。病患接受治療的時間長達 5 年。

ACTIVA 試驗中進入隨機分組的患者為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)或非中樞神經系統栓塞；左心室功能不全且左心室射出率<45%；或確實有周邊血管疾病者，$CHADS_2$的評分數為 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、顯著性血小板減少症〈血小板記數<50 10^9/L〉、需服用 Clopidogrel 或口服抗凝血劑(OAC)、對 Clopidogrel 或 Aspirin 之任一者無法耐受的患者。

ACTIVE-A 試驗中有 73%的患者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%患者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。

病患中有 41.8%為女性。平均年齡為 71 歲，其中 41.6%的患者年齡≧75 歲。所有的患者中有 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+ Aspirin 組的患者達到主要療效終點(至首次發生中風、心肌梗塞、非中樞神性系統栓塞或因血管事件而死亡的時間)的人數為 832 人(22.1%)，安慰劑+Aspirin 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+ Aspirin 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。發生中風的患者人數在 Clopidogrel +Aspirin 組有 296 人(7.8%)，安慰劑+Aspirin 組則為 408 人(10.8%)(相對風險降低了 28.4%，95% CI：16.3%~38.3%，p=0.00001)。

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

接受 Clopidogrel +Aspirin 治療會降低發生任何嚴重之中風的風險。此外，Clopidogrel +Aspirin 組發生非癱瘓性中風的患者人數比安慰劑+Aspirin 組少了 46 人，至於癱瘓性或致死性中風的人數則為 Clopidogrel +Aspirin 組比安慰劑+Aspirin 組少了 69 人。

Clopidogrel+ Aspirin 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栓塞或因血管事件死亡的發生率上相當。

藥動學特性：

吸收：單次或多次劑量給予口服的 Clopidogrel 75mg，Clopidogrel 會被迅速吸收。原藥 Clopidogrel 最高血漿濃度(單次口服 75mg 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% 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漿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，其與人體血漿蛋白的結合為非飽和性的。

代謝：Clopidogrel 在肝臟進行廣泛的代謝，在體內和體外的 Clopidogrel 依 2 個主要代謝路徑：一是藉由 esterase 水解成無活性的 carboxylic acid 衍生物(佔循環中代謝產物的 85%)，另一是藉由 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。投予 Clopidogrel 300mg 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 75mg 維持劑量 4 天後之活性代謝物濃度兩倍。C_{max}大約會在給藥後的 30-60 分鐘內達到。

排除：人類口服 ^{14}C 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 75mg 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：CYP2C19 與活性代謝物及中間代謝物 2-oxo-Clopidogrel 的生成有關，依據 CYP2C19 的基因型不同，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。CYP2C19*1 對偶基因相當於全功能代謝，而 CYP2C19*2 和 CYP2C19*3 對偶基因則不具功能性。CYP2C19*2 和 CYP2C19*3 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中佔 99%。其他不具代謝功能或代謝功能較差的對偶基因則較不常見，包括 CYP2C19*4， *5， *6， *7 *8(但不限於此)。代謝功能不佳的患者會具備兩個如上述所定義之不具功能的對偶基因。

CYP2C19 代謝功能不佳之患者的基因型出現頻率在白種人中大約佔了 2%，在黑種人中佔了 4%，中國人中則佔了約 14%。目前已有檢驗可測出患者所攜帶的 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 300mg，之後再給予 75mg/day，以及先投予 600mg，之後再給予 150mg/day，皆給藥 5 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/75 mg，其抗血小板的反應較差，平均抑制血小板凝集（以 5μM 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 300mg/75 mg 的反應，該反應與其它 CYP2C19 代謝能力組別之受試者服用 300 mg/75 mg 的反應類似。但是這群患者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)	300mg（第 1 天） 600mg（第 1 天） 75mg（第 5 天） 150mg（第 5 天）	33 (11) 56 (22) 11 (5) 18 (8)	39 (24) 70 (46) 12 (6) 19 (8)	31 (14) 56 (27) 9.9 (4) 16 (7)	14 (6) 23 (7) 3.2 (1) 7 (2)
平均抑制血小板凝集的反應*(IPA)	300mg（第 1 天） 600mg（第 1 天） 75mg（第 5 天） 150mg（第 5 天）	40 (21) 51 (28) 56 (13) 68 (18)	39 (28) 49 (23) 58 (19) 73 (9)	37 (21) 56 (22) 60 (18) 74 (14)	24 (26) 32 (25) 37 (23) 61 (14)

上述數字為平均值（標準差）

*以 5μM 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的能力愈強

根據一項大型分析（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 5μM 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 治療之患者的 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 治療之患者的基因型所造成的影響；這些試驗包括 CURE(2,721 人)、CHARISMA(2,428 人)、CLARITYTIMI 28(227 人)、TRITONTIMI(1,477 人)及 ACTIVE-A(601 人)及一些已發表的世代研究(Cohort study)。

在 TRITON-TIMI38 試驗及 3 個世代研究(Collet、Sibbing、Giusti)中，將中度代謝及代謝功能不佳的患者合併在同一組別進行分析，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，多次給藥以後，嚴重腎功能不良患者(creatinine 廓清率 5 到 15 mL/min)的主要循環血液中的代謝產物的血漿濃度比中度腎功能不良患者(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和每日給予 Clopidogrel 75 mg 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。

肝功能不良：每日服用 Clopidogrel 75 mg，連續使用 10 天，嚴重肝功能不良患者其抑制 ADP 誘導血小板凝集與肝功正常者相似。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 對偶基因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

在大鼠和狒狒的研究中，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 對大鼠和狒狒時曾有胃腸耐受性差的報告（胃炎、胃糜爛和嘔吐）。

給與最高 77mg/kg/day 的 Clopidogrel 人類日劑量(75mg/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。

【效期】年(有效日期標示於外盒)

【儲存】請貯存於 25℃以下，並儲放在原包裝內。

【包裝】2-1000 錠 AL-AL 鋁箔盒裝，塑膠瓶裝

【賦形劑】Polyethylene Glycol, Lactose Anhydrous, Pregelatinized Starch, Microcrystalline Cellulose, Hydrogenated Castor Oil, Opadry II White, Red Iron Oxide

委託者：天行健實業有限公司

地址：330 桃園市桃園區同德三街 47 號 1 樓

製造廠：PIC/S GMP 南光化學製藥股份有限公司

地址：712 台南市新化區中山路 1001 號