# 健克栓膜衣錠75毫克

THROMBIFREE Film-coated Tablets 75mg

衛署藥製字第048730號
本藥須由醫師處方使用

**【成分名】**
Clopidogrel

**【劑型、含量】**
每錠含Clopidogrel hydrogen sulphate 98mg（相當於Clopidogrel 75mg）。
賦形劑：含有乳糖及氫化蓖麻油，請參考“賦形劑”欄。
健克栓膜衣錠75mg為粉紅色、圓形、雙凸。

**【適應症】**
**Clopidogrel適用於粥狀動脈栓塞事件的次級預防於下列病患：**
－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。
**-不適合接受Vitamin K antagonists的心房纖維顫動患者，併有至少一個發生血管事件危險因子，且屬於出血危險性低者，可與ASPIRIN併用以預防粥狀動脈栓塞及血栓栓塞事件，包括中風。**

**【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：兒童及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，併用ASA和Clopidogrel 已顯示會增加大出血的機率。因此，若要併用這兩種藥物，應小心評估且證實其有實質的益處。
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 類藥物的交叉反應過敏報告。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，並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5μM 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5μM 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ASA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ASA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%)。最常見的報告為紫瘢/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%，ASA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ASA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，ASA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ASA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)，後天性A型血友病，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〉 |
| 心臟之不良反應 | | | | Kounis 症候群（血管痙攣性過敏性心絞痛, vasospastic allergic angina） |
| 免疫系統之不良反應 | | | | 血清症，過敏反應<br>*未知發生率：Thienopyridines類藥物的交叉反應過敏(如：Ticlopidine， Prasugrel)<br>胰島素自身免疫綜合症，可導致嚴重低血糖，尤其是HLA DRA4亞型患者（常見於日本人族群） |
| 精神病學上之不良反應 | | | | 精神混亂<br>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，味覺局部或全部喪失 |
| 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(紫瘢) | | 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胞症〔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 |
| 生殖系統及乳房之不良反應 | | | | 男性女乳症 |
| 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】**

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(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$P_2Y_{12}$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 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。

**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 受體抑制劑改換成 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 TOPIC 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 及 prasugrel)之臨床效益在樞紐試驗中已證實能顯著減少復發性缺血事件(包括急性及亞急性支架內血栓(ST)、心肌梗塞(MI)及緊急血管重新灌流）。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)患者。病患正接受 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，這些患者會被分派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患中有 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 名患者(98.1%)及 DAPT 不變組有 318 名患者(98.5%)被追蹤一年。這兩組的追蹤時間中位數為 359 天。兩組在試驗中的病患特性相近。

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 的出血事件發生率為 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)患者。病患經隨機分配給予prasugrel 5 或 10 mg/d (0-14 天) (1309 名)，或給予 prasugrel 5 或 10 mg/d (0-7 天)之後降階改為 clopidogrel 75 mg/d(8-14 天) (1309 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 的患者繼續接受 11.5 個月 prasugrel 之治療。

接受降階治療的病患則進行血小板高反應性(HPR)檢測。若HPR≥46 單位，則病患升階改回接受 prasugrel 5 或 10 mg/d11.5 個月之治療；若 HPR<46 單位，則病患持續接受clopidogrel 75 mg/d 治療 11.5 個月。因此，引導降階組的病患或為接受 prasugrel (40%) 或接受 clopidogrel (60%)之治療。所有病患都持續使用 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 值=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 +ASA (3,772名患者)相對於安慰劑+ASA(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，CHADS2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<50 109/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+ASA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+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。發生中風的患者人數在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：16.3%~38.3%，p=0.00001)。

Clopidogrel+ASA組的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之中風的風險。此外，Clopidogrel +ASA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+ 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)<br>600mg (第1天)<br>75mg (第5天)<br>150mg (第5天) | 33 (11)<br>56 (22)<br>11 (5)<br>18 (8) | 39 (24)<br>70 (46)<br>12 (6)<br>19 (8) | 31 (14)<br>56 (27)<br>9.9 (4)<br>16 (7) | 14 (6)<br>23 (7)<br>3.2 (1)<br>7 (2) |
| 平均抑制血小板凝集的反應*(IPA) | 300mg (第1天)<br>600mg (第1天)<br>75mg (第5天)<br>150mg (第5天) | 40 (21)<br>51 (28)<br>56 (13)<br>68 (18) | 39 (28)<br>49 (23)<br>58 (19)<br>73 (9) | 37 (21)<br>56 (22)<br>60 (18)<br>74 (14) | 24 (26)<br>32 (25)<br>37 (23)<br>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)、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-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 鋁箔盒裝，塑膠瓶裝

**【賦形劑】Avicel、L-H.P.C、Mannitol、Hydroxypropyl Cellulose-L、Sodium Stearyl Fumarate、Aerosil Silicone Dioxide、Talc、HPMC、Triethyl Citrate、Red Iron Oxide、Titanium Dioxide**

委託者：健維生技有限公司
地　址：10061台北市中正區新生南路一段160巷6號
製造廠：瑞士藥廠股份有限公司新市廠
地　址：台南市新市區中山路182號

Ⓐ