

保栓通膜衣錠75公絲

PLAVIX Film-coated Tablets 75mg

衛署藥輸字第022932號
本藥須由醫師處方使用

使用本藥品之前，請詳讀這份病人使用說明。

請保存好這份使用說明，您或許需要再次閱讀。

若您有進一步的疑問或您有不瞭解的地方，請詢問您的醫師或藥師。

本處方藥僅供您個人使用，即使他人的症狀與您相同，請勿拿給他人服用，以免害了他人。

保栓通膜衣錠的有效成分為clopidogrel。每顆錠劑內含有75公絲的clopidogrel。

本藥錠中所含的其他成分包括：甘露醇（E421）、氫化蓖麻油、微晶性纖維素、macrogol 6000及低取代氫氧丙基纖維素。包覆的膜衣成分則為：乳糖、hypromellose（E464）、三乙酸丙酯（E1518）、氧化鐵（E172）、二氧化鈦（E171）及棕櫚蠟。

1. 保栓通是什麼？它的用途為何？

保栓通為圓形、雙凸面、粉紅色，一面刻有數字 '75'，另一面刻有數字 '1171' 的膜衣錠。目前市面上的包裝為28顆鋁箔盒裝。

保栓通膜衣錠的有效成分，clopidogrel，屬於一種抗血小板製劑。血小板非常小，它比紅血球與白血球還小，當他們凝集在一起時，可促使血液凝固。抗血小板製劑可防止血小板凝集，因而降低血液凝固的機會（這個過程稱之為血栓形成）。

保栓通可防止在硬化的血管（動脈）內血液凝塊（血栓）的形成，這就是所謂的粥狀動脈血栓的形成過程，而粥狀動脈血栓會造成粥狀動脈阻塞的意外事故（例如，中風、心臟病或死亡）。

醫師處方保栓通是為了防止血栓的形成，以降低發生嚴重併發症的機會。因為：

- 你有動脈血管硬化的情形（即所謂的動脈粥狀硬化），以及
- 你曾有過心臟病、中風或周邊動脈疾病，或
- 你曾有過嚴重的胸痛，即不穩定心絞痛或心肌梗塞（心臟病）。在此同時，醫師應同時處方乙醯水楊酸（許多藥物都含有此成分，它有解熱鎮痛與防止凝血的效用）。

2. 服用保栓通前的注意事項

下列情況禁用保栓通：

- 對clopidogrel或保栓通膜衣錠的任何成分過敏者；
- 目前處於醫學上的出血狀態者，例如胃潰瘍；
- 有嚴重肝疾病者；
- 在哺育母乳期間者。

如果你認為你可能有上述的問題，或有任何疑問，應在服用保栓通前請教你的醫師。

使用保栓通應特別小心者：

如有下列情況，應在服用保栓通前告知你的醫師：

- 有醫學上出血的危險，即內出血（如胃潰瘍）
 - 有血液方面的疾病，導致容易內出血（體內任何組織、器官或關節部位的出血）。
 - 最近有嚴重的創傷。
 - 最近剛進行過手術（包括牙科手術）。
 - 在未來的一週內已排定手術（包括牙科手術）。
- 正在服用其他類的藥品（參閱“併用其他藥物”欄）
- 有腎臟或肝臟疾病

保栓通不建議使用於兒童或18歲以下的青少年。

懷孕

如果你已經懷孕或認為自己可能懷孕，則在服用保栓通前，應先告訴你的醫師或藥師。如果在保栓通治療期間懷孕，應立即告知你的醫師。

哺育母乳期間

如果你正以母乳哺育嬰兒，則不應服用保栓通。

開車及操作機械的能力：

保栓通不太會影響開車及操作機械的能力。

併用其他藥物：

有些藥物可能會影響保栓通的療效或彼此相互影響。你應該告訴醫師目前你正在服用或最近曾服用的藥品，包括非處方藥。

Warfarin（一種降低血液凝固的藥物）不建議與保栓通併用。

如果你有服用非類固醇抗發炎藥物（它通常是用以治療肌肉或關節的發炎和/或疼痛），或肝素（另一種降低血栓形成的藥物），則特別應該讓你的醫師知道。

如果你曾有嚴重的胸痛（不穩定心絞痛或心臟病），醫師可能會同時處方保栓通和乙醯水楊酸（許多藥物都含有此成分，用以解熱鎮痛）。一般說來，偶爾使用乙醯水楊酸（24小時內的劑量不超過1000公絲）不會有什麼問題，但如果要長期服用，則必須與醫師討論。

3. 保栓通的使用方法

確實遵照醫師指示服用。有任何不清楚的地方，應與你的醫師或藥師作確認。

保栓通的常用劑量為每日一顆75公絲的錠劑，以口服方式投與，隨餐或空腹服用。

服藥應保持規律性，病人最好在每天相同的時間服藥。

此外，如果你曾有過嚴重的胸痛，則醫師可能會以300公絲保栓通（4顆75公絲的錠劑）作為治療的起始劑量。

治療時間的長短

保栓通治療時間的長短乃由醫師來決定。

如果你服藥的劑量超過醫師所指示：

“應立刻通知你的醫師或到最近的急診處，因為保栓通過量會增加出血的危險性。”

如果你忘記服藥：

如果你忘記服用某一次的劑量，但在應服藥時間的12小時內想起來，則應立刻補足忘記的那一份劑量，並在下次服藥時間按時服用下一次的劑量。

如果在應服藥時間的12小時之後才想到，則只要在下一用藥時間記得服用該次的劑量即可。千萬不要服用雙倍劑量去補足漏吃的劑量。

保栓通停藥的影響

不要擅自停藥。欲停藥前，應先諮詢你的醫師或藥師。

4. 可能發生的副作用

與其他藥物一樣，保栓通也有副作用。

保栓通最常見的副作用為出血，例如瘀傷、血腫、流鼻血、血尿、胃出血或腸道出血。有少數病例曾出現眼睛、頭顱內、肺部或關節出血。

保栓通的其他副作用如下：

- 腹瀉、腹痛、便秘、噁心、嘔吐、消化不良或胸口灼熱；
- 暈眩、頭痛、血壓下降、混淆、幻覺；
- 皮膚方面的異常，包括紅疹、搔癢、全身性的過敏反應；
- 關節痛、發燒、味覺異常。

如果有下列情況，應立刻通知你的醫師：

- 因為發生罕見的血球細胞減少，而引起的發燒、感染的症狀或極度的疲倦。
- 曾發生相當罕見的黃膽肝功能異常。

保栓通治療期間可能有出血時間延長的情形

服藥期間如不小心自己割傷或創傷，其止血時間可能比平時稍長。這是因為保栓通藥物作用的結果。

如果是屬於割傷自己、刮鬍子這類的輕微割傷或創傷，則沒有什麼大礙。然而，如果你有任何疑問，可以直接去請教醫師。

如果你有任何說明書未提及的副作用發生，請告知你的醫師或藥師。

5. 保栓通的儲存方式

藥品應放在兒童無法觸及與看不見之處。請儲存於15°C-30°C室溫下，並儲放在原包裝內。

請勿服用超過保栓通外盒及鋁箔包裝上之有效期限的藥品。

如藥品出現肉眼可辨識的變質現象，則請勿服用。

以下內容供專業人員參考

【成分名】

Clopidogrel

【劑型、含量】

每錠含Clopidogrel hydrogen sulphate 97.875mg（相當於Clopidogrel base 75mg）。

保栓通膜衣錠75mg為粉紅色、圓形、雙凸、膜衣錠，一面刻有數字75，另一面刻有數字1171。

【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硬化事件（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）病人之粥狀動脈阻塞事件。

【劑量和用法】

本藥須由醫師處方使用

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。

對於非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）的病人，給予 Clopidogrel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ASA 75mg-325mg，一天一次。

由於高劑量的ASA可能引起出血的危險，建議ASA的劑量不可超過100mg。目前最適宜的治療期尚未確立，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）。

兒童和青少年：對於18歲以下的兒童和青少年，使用本藥之療效及安全性尚未確立。

- 【禁忌】
- 對藥品主成份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。
- 授乳婦(請參考“懷孕和授乳”)。

【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”)。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ASA、非固醇類抗炎止痛劑(NSAID)、肝素、glycoprotein IIb/IIIa抑制劑或血凝劑的病人。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，warfarin 不建議與Clopidogrel併用(請參考“交互作用”)。

若病人選擇手術治療並且不希望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。Clopidogrel會延長出血時間，應小心使用於有流血傾向的病人(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ASA併用)的病人應告知當受傷時，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，應立即看醫生。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服用Clopidogrel。

服用Clopidogrel後有極少數血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，有時伴有神經學症狀、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)。

由於缺乏臨床資料，ST段上升的急性心肌梗塞病人，在發生心肌梗塞的數天內，不應使用Clopidogrel。

由於缺乏臨床資料，Clopidogrel不推薦使用於急性缺血性中風(中風後7天內)的病人。

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。

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。

【交互作用】

Warfarin：由於可能增加出血的危險，不建議Clopidogrel與warfarin併用。請參考“警語及注意事項”。

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”。

Acetylsalicylic acid(ASA)：ASA並不會改變Clopidogrel對血小板凝集的抑制作用，但Clopidogrel會加強ASA對collagen-induced血小板凝集的抑制效應。然而，一天內服用ASA 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ASA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”)。Clopidogrel和ASA在臨床上已併用長達一年以上的時間(請參考“藥效學特性”)。

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”)。

血栓溶解劑(Thrombolytics)：併用Clopidogrel、rt-PA和肝素於最近發生心肌梗塞病人的安全性評估結果顯示其出血的發生率與併用ASA併用rt-PA和肝素相似。Clopidogrel和其他血栓溶解劑併用的安全性尚未確立，併用時應小心(請參考“警語及注意事項”)。

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”)。

其他併用治療：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、cimetidine或oestrogen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。

研究人體肝臟醇酶的試驗顯示，Clopidogrel的carboxylic acid代謝產物會抑制Cytochrome P4502C9 酵素的活性，因此Clopidogrel可能會使經由Cytochrome P4502C9 酵素代謝的藥物，如phenytoin、tolbutamide和NSAIDs等之血藥濃度增高。CAPRIE試驗顯示phenytoin及tolbutamide和Clopidogrel併用可能是安全的。除了上述的藥品交互作用試驗之外，Clopidogrel與許多在粥狀動脈硬化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、冠狀血管擴張劑、抗糖尿病藥(包括胰島素)、抗癲癇藥、荷爾蒙補充治療藥和GPIIb/IIIa拮抗劑，Clopidogrel和上述藥物併用時在臨床上並無明顯的不良交互作用。

【懷孕和授乳】

懷孕

動物試驗結果顯示，懷孕期間，胚胎/胎兒的發展，分娩或生產的發展，沒有直接或間接的傷害。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。

授乳

大鼠試驗顯示Clopidogrel 和其代謝物會經由乳汁排泄，此藥是否會經由人類的乳汁排泄則不詳(請參考“禁忌”)。

【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 17,500 位病人使用 Clopidogrel 來評估其安全性，包括治療超過一年以上的 9,000 位病人。在 CAPRIE 試驗裏，和ASA 325mg/day比較，Clopidogrel 75mg/day的耐受性佳。在此試驗裏Clopidogrel的整體耐受性和ASA類似，且不受年齡、性別和種族的影響。在CAPRIE 和CURE 臨床試驗所觀察到的不良反應討論如下：

出血：

在CAPRIE試驗裏，Clopidogrel組和ASA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ASA組為1.6%。

服用Clopidogrel的病人其胃腸出血的發生率為2.0%，需要住院者為0.7%；服用ASA的病人其相對的發生率為2.7%及1.1%。

胃腸出血除外的其他出血總發生率，Clopidogrel組高於ASA組(7.3% vs. 6.5%)；然而，兩組病人的嚴重出血的發生率類似(0.6% vs. 0.4%)；最常被報告的出血事件為紫癍/瘀血/血腫和鼻出血(epistaxis)，其他較少被報告的出血事件為血腫、血尿和眼睛出血(主要是結膜部位出血)。

顱內出血的機率，服用Clopidogrel病人為0.4%，服用ASA病人為0.5%。

在CURE試驗裏，比較Clopidogrel+ASA和placebo+ASA，對於威脅生命和致命的出血在統計學上無差別(發生率分別為2.2% vs. 1.8%和0.2% vs. 0.2%)。但明顯出血、小出血及其他的出血情況則Clopidogrel+ASA組明顯高於placebo+ASA組；非威脅生命的明顯出血發生率(1.6% Clopidogrel+ASA vs. 1.0% placebo+ASA)，主要發生在胃腸道及手術開口部位；小出血發生率(5.1% Clopidogrel+ASA vs. 2.4% placebo+ASA)。兩組的顱內出血發生率為0.1%。

明顯出血的發生率在 Clopidogrel+ASA 組會隨著 ASA 的劑量增加而升高(<100mg: 2.6%; 100-200mg: 3.5%; >200mg: 4.9%)，在placebo+ASA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、明顯出血、小出血、其他出血)：0-1 months [Clopidogrel: 599/6259(9.6%); placebo: 413/6303(6.6%)], 1-3 months [Clopidogrel: 276/6123(4.5%); placebo: 144/6168(2.3%)], 3-6 months [Clopidogrel: 228/6037(3.8%); placebo: 99/6048(1.6%)], 6-9 months [Clopidogrel: 162/5005(3.2%); placebo: 74/4972(1.5%)], 9-12 months [Clopidogrel: 73/3841(1.9%); placebo: 40/3844(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+ASA vs. 5.3% placebo+ASA)。在冠狀動脈繞道手術進行前5天內仍繼續給藥治療的病人，在Clopidogrel+ASA組的出血機率為9.6%，在placebo+ASA組的出血機率為6.3%。

血液學方面異常：

在CAPRIE試驗裏，嚴重的嗜中性白血球缺乏症(<0.45 x 10⁹/l)共發生在4個服用Clopidogrel(0.04%)和2個服用ASA(0.02%)的病人身上。9599位使用Clopidogrel的病人中，有2位病人的嗜中性白血球之計數為零，9586位使用ASA病人中無任何病人其嗜中性白血球之計數為零。在Clopidogrel 治療下有一個再生性不良貧血(aplastic anaemia)的病例被報告。

嚴重的血小板減少症(<80 x 10⁹/l)的發生率在Clopidogrel組和ASA組分別為0.2%和0.1%。

在CURE試驗裏，發生血小板減少症的病人數(19 Clopidogrel+ASA vs. 24 placebo+ASA)及發生白血球減少症的病人數(3 vs. 3)在兩個治療組中類似。

其他在CAPRIE和CURE臨床試驗中觀察到的不良反應，依世界衛生組織所定義的嚴重或相關的藥物不良反應，發生率>0.1%的部份，列表如下。而其發生頻率的定為：

常見(>1/100, <1/10)，不常見(>1/1,000, <1/100)，罕見(>1/10,000, <1/1,000)。

- 中樞及周邊神經系統異常：
 - 不常見：頭痛、眩暈、感覺異常(paraesthesia)
 - 罕見：頭昏
- 腸胃系統：
 - 常見：消化不良、腹痛、腹瀉
 - 不常見：噁心、胃炎、脹氣、便秘、嘔吐、胃潰瘍、十二指腸潰瘍
- 血小板、出血及凝血異常：
 - 不常見：出血時間延長及血小板減少
- 皮膚及指甲毛髮等附屬物(appendage)異常：
 - 不常見：紅疹、瘙癢
- 白血球及網狀內皮系統異常：
 - 不常見：白血球減少症、嗜中性白血球減少和嗜伊紅血球過多

上市後的臨床經驗：

下列為從世界各地回報之上市後不良反應，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：某些回報病例發生致死的結果(特別是顱內、胃腸道和腹膜腔出血)；嚴重的皮膚出血病例(紫癍)、肌肉骨節出血(關節積血、血腫)、眼睛出血(結膜、眼內、視網膜)、鼻出血、呼吸道出血(咳嗽、肺出血)、血尿和手術傷口出血曾被報告過；病人同時服用Clopidogrel和ASA或併用Clopidogrel、ASA和肝素曾有嚴重出血的病例被報告(請參考“警語及注意事項”)。

除了臨床試驗經驗，下列副作用亦在上市後被報告過。依據 MedDRA 的分類，發生頻率“非常罕見”指 <1/10,000。

- 血液和淋巴系統之不良反應：
 - 極罕見：血性血小板減少性紫斑症(TTP)，約占使用Clopidogrel病人的二十萬分之一。請參考“警語及注意事項”。
 - 罕見：嚴重血小板缺乏症(血小板計數 < 30 x 10⁹/l)、顆粒性白血球缺乏症、貧血和再生性不良貧血/全部血球減少。
- 免疫系統之不良反應：
 - 極罕見：過敏反應(anaphylactoid reactions)
- 精神病學上之不良反應：
 - 極罕見：精神混亂、產生幻覺

- 神經系統之不良反應：
 - 極罕見：味覺異常
- 血管方面之不良反應：
 - 極罕見：血管炎、低血壓
- 呼吸道、胸腔和縱隔(mediastinal)方面之不良反應：
 - 極罕見：支氣管痙攣
- 腸胃道方面之不良反應：
 - 極罕見：結腸炎(包括潰瘍性或淋球性的結腸炎)、胰臟炎
- 肝膽系統之不良反應：
 - 極罕見：肝炎
- 皮膚及皮下組織：
 - 極罕見：血管水腫、水疱紅疹(多形紅斑)、紅腫性紅疹、尋麻疹、濕疹和扁平苔癬
- 骨骼肌、結締組織和骨頭方面的不良反應：
 - 極罕見：關節痛和關節炎
- 腎及泌尿系統：
 - 極罕見：腎球囊體性腎炎
- 全身性及投與部位之不良反應：
 - 極罕見：發燒
- 檢查方面之異常：
 - 極罕見：肝功能檢查異常、肌酸酐血中濃度增加

【用量】

有一個過量的病例曾被報告過：一個34歲的婦女一次服用1050mg的Clopidogrel(相當於14顆75mg錠劑)，無任何不良反應發生，亦未採取任何治療，婦女自行康復。在健康自願受試者一次服用600mg的Clopidogrel(相當於8顆75mg的錠劑)，出血時間約延長為原來的1.7倍，此結果和每日服用75mg Clopidogrel者類似。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，血小板輸血可能可以校正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: B01AC04
Clopidogrel的作用為選擇性的抑制血小板上ADP受體與ADP之結合，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。Clopidogrel須先經過生體轉換才可產生抑制血小板凝集的作用。除了ADP之外，對於其他可活化血小板的ADP擬似劑，Clopidogrel亦有抑制血小板凝集的作用。Clopidogrel的作用主要是改變血小板上的ADP受體，此作用是不可逆的，因此，凡接觸到Clopidogrel的血小板，在體內的壽命期間均會受到影響，其恢復正常血小板功能的速率和血小板新生的速率一致。

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引起之血小板凝集作用，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。

目前已有兩個臨床試驗評估Clopidogrel用於預防血管缺血事件的療效及安全性：CAPRIE試驗比較

Clopidogrel和ASA而CURE試驗比較Clopidogrel+ASA和ASA。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ASA，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ASA。

和ASA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和)。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，ASA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ASA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ASA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ASA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。

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)；兩組病人都併用ASA(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=0.0009) (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: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+ASA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。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ASA的劑量無關(一天一次，每次75mg-325mg)。

藥動學特性

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(0.00025mg/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3mg/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，來抑制血小板凝集。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。

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廓清率5到15ml/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廓清率30到60ml/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 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誘導之血小板凝集和出血時間差異不大。

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(75mg/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所影響。

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週後並未發現有效毒性。

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】

錠劑本身：Mannitol (E421)、Macrogol 6000、Microcrystalline cellulose、Hydrogenated castor oil、Low substituted hydroxypropylcellulose
膜衣部份：Hypromellose (E464)、Lactose、Triacetin (E1518)、Titanium dioxide (E171)、Red iron oxide (E172)、Carnauba wax

【效期】

三年

【儲存】請貯存於15°C-30°C，並儲放在原包裝內。

【包裝】28錠鋁箔盒裝

製造廠：Sanofi Winthrop Industrie
地址：(p) 1 rue de la Vierge 33440 Ambares, France
(o) Sanofi Synthelabo France
174, Avenue de France, 75013 Paris, France
License Holder: Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC
174, Avenue de France, 75013 Paris, France
藥商：賽諾菲聖德拉堡股份有限公司
台北市民生東路三段156號18樓之6

sanofi~synthelabo  Bristol-Myers Squibb Company

SmPC: October 8, 2003

95101
170x210mm TC