

可保栓通膜衣錠 75 毫克/100 毫克

CoPLAVIX film-coated tablets 75 mg/100 mg

衛署藥輸字第 025326 號

本藥須由醫師處方使用

主成份含量

每顆膜衣錠含有 clopidogrel (形成 hydrogen sulphate 之鹽類) 75 mg 及乙醯水楊酸 (acetylsalicylic acid, 簡稱 ASA) 100 mg。

賦形劑：

每顆膜衣錠含有乳糖 8 mg 等。

劑型

膜衣錠 (錠劑)。

淡粉紅色，橢圓形、兩面稍有凸起，一面刻有“C75”字樣，另一面則刻有“A100”字樣。

適應症

目前正接受 clopidogrel 及乙醯水楊酸 (ASA) 治療以預防粥狀動脈栓塞事件的成人病患可給予 CoPlavix。CoPlavix 是一種固定劑量的組合藥物，它可作為下列患者之持續治療藥物：

- 非 ST 段上升之急性冠心症 (不穩定性心絞痛或非 Q 波型心肌梗塞)，包括接受經皮冠狀動脈介入性治療後放置支架的患者。
- 可接受血栓溶解劑治療之 ST 段上升之急性心肌梗塞病人。

進一步的資料請參閱 [藥效學特性]。

用法用量

劑量

成人和老年人：

CoPlavix 的給藥劑量為 75 mg/100 mg，一天一次。

對於之前已接受 clopidogrel 及 ASA 個別給藥的患者可繼續使用 CoPlavix。

- 非 ST 段上升之急性冠心症病患 (不穩定性心絞痛或非 Q 波型心肌梗塞)：最適當的治療時程尚未正式確立。臨床試驗之數據建議使用期間達 12 個月以上，最大效益於服藥 3 個月後就會顯現 (參閱 [藥效學特性])。即使在 CoPlavix 停藥後，患者仍可持續受惠於持續的單一抗血小板藥物的治療。
- ST 段上升之急性冠心症病患：病患應在症狀出現後儘早開始治療且應至少持續 4 週 (含) 以上。Clopidogrel 與 ASA 併用治療超過 4 週的效益則尚未做過研究 (參閱 [藥效學特性])。患者在 CoPlavix 停藥後，仍可受惠於持續的單一抗血小板藥物的作用。

若有劑量漏服：

- 超過預定服藥時間少於 12 小時：病患應立即服用該次劑量，並在預定的時間服用下一次劑量。
- 超過預定服藥時間 12 小時以上：病患應在預定的時間服用下一次劑量，切勿服用雙份劑量。

本複方的 aspirin 100 mg 較單方的 aspirin 100 mg 有較高的 C_{max} ，可能會略增加出血的機會，若由單方腸溶錠轉為 CoPlavix，則可能會增加腸胃不適的機率。

藥物基因學

肝臟酵素 CYP2C19 代謝不佳病人會降低 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。

兒童

CoPlavix 使用於兒童及 18 歲以下青少年的安全性及療效尚未建立。因此，CoPlavix 不建議使用於本族群。

腎功能不全

CoPlavix 不應使用於嚴重腎功能不全的患者 (參閱 [禁忌])。使用於輕度及中度腎功能不全患者的治療經驗有限 (參閱 [警語及注意事項])。因此，這些患者使用 CoPlavix 時應小心。

肝功能不全

CoPlavix 不應使用於嚴重肝功能不全的患者 (參閱 [禁忌])。使用於有出血性體質之中度肝功能不全患者的治療經驗有限 (參閱 [警語及注意事項])。因此，這些患者使用 CoPlavix 時應小心。

使用方法

口服給藥

本藥物可與食物同時或分開服用。

禁忌

本藥物含有兩種成分，因此 CoPlavix 禁用於下列情況：

- 對活性成分或任何賦形劑過敏者。
 - 嚴重肝功能不全者。
 - 正處於病理性出血狀態者，例如胃潰瘍或顱內出血。
- 此外，因為本藥物內含 ASA，所以也禁用於以下狀況：
- 對非類固醇抗發炎藥物 (NSAID) 過敏者，及有氣喘症狀、鼻炎及鼻腔息肉者。
 - 嚴重腎功能不全者。
 - 懷孕第 3 期 (參閱 [生育率、懷孕及授乳])。

警語及注意事項

出血及血液方面的疾病

由於有出血及血液方面不良反應之風險，因此在治療期間，若臨床症狀顯示有出血的狀況發生，應立刻檢驗血球計數及/或進行其他適當的檢查 (參閱 [不良反應])。因為 CoPlavix 內含兩種抗血小板藥物，若病患處於下列狀況而可能增加出血風險者，使用時應小心，例如，創傷、手術、或其他病理狀況及正接受其他非類固醇抗發炎藥物 (NSAID) 包括 Cox-2 抑制劑、肝素、glycoprotein IIb/IIIa 抑制劑或血栓溶解劑之治療者。患者的任何出血徵兆都應小心加以追蹤，包括隱匿性出血，特別是治療開始後的第一週及/或進行侵入性心臟檢查或手術之後。CoPlavix 不建議與口服抗凝血劑併用，因為這可能會增加出血的嚴重度 (參閱 [交互作用])。

病患在排定任何手術前及服用任何新的藥物前，應該告訴醫師及牙醫師其正在服用 CoPlavix。若考慮進行選擇性手術，則應重新檢視是否有接受兩種抗血小板藥物治療之必要，並可考慮只給予一種抗血小板藥物。若患者必須暫停抗血小板藥物之治療，則 CoPlavix 必須在手術前 7 天停藥。

CoPlavix 會延長出血時間，若患者有易出血之病灶 (特別是胃腸道出血及眼內出血)，則使用上應小心。

病患應被告知服用 CoPlavix 後，其止血時間會比平常要久，若出現任何異常的出血狀況 (出血部位或出血時間)，應立刻通報其醫師。

血栓性血小板減少性紫斑症 (TTP)

使用 clopidogrel 曾有非常罕見的血栓性血小板減少性紫斑症之報告，有時在服藥不久後就發生。其特徵為血小板減少及出現與神經症狀、腎功能不全或發燒有關的微血管病變性溶血性貧血。血栓性血小板減少性紫斑症是一種潛在的致命性疾病，因此必須給予立即性的治療，包括換血治療 (plasmapheresis)。

最近曾出現過短暫性腦缺血發作或中風

若患者在最近曾出現過短暫性腦缺血發作或中風，則他們有很高的風險會再度復發缺血性事件，但已知併用 ASA 和 clopidogrel 會增加大出血的風險。因此，若要併用這兩種藥物，應小心評估且證實其實質的益處。

細胞色素 P450 2C19 (CYP2C19)

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)。

沒有證據顯示，其他減少胃酸的藥物 (如：H2 抑制劑、制酸劑) 會干擾 clopidogrel 抗血小板凝集的活性。

Clopidogrel 主要透過 cytochrome P450 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。

針對 ASA 的注意事項

- 有氣喘或過敏病史的患者，因為這些患者出現過敏反應的風險較高。
- 痛風患者，因為低劑量的 ASA 就會使尿酸的濃度增加。
- ASA (aspirin) 不得併服含酒精飲料，因可能造成胃出血。由於 CoPlavix 含有 aspirin 成份，處方 CoPlavix 前應考慮病患與慢性、重度酒精使用相關的出血風險。
- 本藥不宜使用於 12 歲以下兒童。亦不宜使用於 18 歲以下兒童及青少年之水痘或流行性感冒症狀之解除。因其成分之一 ASA (aspirin) 可能與一種罕見而嚴重之疾病-雷氏症候群 (Reye's syndrome) 有相關性。
- 蠶豆症 (6-磷酸葡萄糖脫氫酶缺乏症, Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency) 患者，不得服用本藥。

胃腸道方面

CoPlavix 使用於有胃潰瘍病史或胃及十二指腸出血或有輕微的上胃腸道症狀 (因為這可能肇因於胃潰瘍且可能導致胃出血) 的患者應小心。胃腸道的不良反應包括胃痛、胃灼熱、噁心、嘔吐及胃腸道出血。雖然輕微的上胃腸道症狀 (例如消化不良) 很常見且在任何治療時間點都有可能發生，但病患即使目前沒有出現先前的胃腸道症狀，醫師仍應對其潰瘍及出血症狀保持警覺。病患應被告知胃腸道不良反應的症狀及徵兆，同時也應了解不良反應發生時所應採取的步驟。

賦形劑

CoPlavix 含有乳糖。若患者有罕見的遺傳性半乳糖不耐症、Lapp 乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收異常的問題，則不應服用本藥物。

本藥物內含氫化蓖麻油 (hydrogenated castor oil)，因此可能造成腸胃不適及腹瀉。

交互作用

口服抗凝血劑：CoPlavix 不建議與口服抗凝血劑併用，因為這可能會增加出血的風險 (參閱 [警語及注意事項])。

Glycoprotein IIb/IIIa 抑制劑：CoPlavix 與 glycoprotein IIb/IIIa 抑制劑併用時應小心 (參閱 [警語及注意事項])。

肝素 (Heparin)：以健康志願受試者為對象的一項臨床研究顯示，使用 clopidogrel 不需要調整肝素的劑量，也不會影響肝素的抗凝血作用。併用肝素不會影響 clopidogrel 抑制血小板的凝集。Clopidogrel 和肝素之間可能有藥效上的交互作用，這會增加出血的風險。因此併用時應小心 (參閱 [警語及注意事項])。

血栓溶解劑：急性心肌梗塞的患者併用 clopidogrel 及具纖維蛋白特異性或非纖維蛋白特異的血栓溶解劑和肝素的安全性已進行過評估。其臨床上顯著出血的發生率和 ASA 併用血栓溶解劑及肝素的發生率相近 (參閱 [不良反應])。CoPlavix 與其他血栓溶解劑併用的安全性則尚未建立，因此使用時應小心 (參閱 [警語及注意事項])。

非類固醇抗發炎藥物 (NSAIDs)：以健康志願受試者為對象所進行的臨床試驗結果顯示，clopidogrel 和 naproxen 併用會增加隱匿性胃腸道出血。因此，包括 Cox-2 抑制劑在內的非類固醇抗發炎藥物不建議與本藥物併用 (參閱 [警語及注意事項])。

實驗數據顯示，ibuprofen 與低劑量的 aspirin 併用可能會影響 aspirin 對血小板的凝集作用。然而，因為資料有限且以體外試驗外推法來推論臨床狀況有其不確定性，因此，ibuprofen 是否可依常規使用並無定論，而且 ibuprofen 偶爾使用似乎並未引起任何臨床相關反應 (參閱 [藥效學特性])。

Clopidogrel 與其他藥物併用治療：

Clopidogrel 有一部分會經由 CYP2C19 代謝成活性代謝物，因此，使用會抑制此酵素活性的藥物可能會降低 clopidogrel 活性代謝物的濃度，此交互作用之臨床相關性尚未建立。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。

抑制 CYP2C19 的藥物包括 omeprazole 及 esomeprazole、fluvoxamine、fluoxetine、moclobemide、voriconazole、fluconazole、ticlopidine、ciprofloxacin、cimetidine、carbamazepine、oxcarbazepine 及 chloramphenicol。

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 (起始負荷劑量為 300 mg，之後每日給藥 75 mg) 和併用 omeprazole (80 mg，與 clopidogrel 同時服藥) 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 1 天) 及 40% (第 5 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 5 天)。在第二個交互作用研究中，omeprazole 80 mg 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 80 mg 併用較高劑量的 clopidogrel (預載劑量為 600 mg，之後每日給藥 150 mg)，其交互作用的程度與其它 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 300 mg，之後每日給藥 75 mg) 及併用 pantoprazole (80 mg，與 clopidogrel 同時服藥) 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 1 天) 及 14% (第 5 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 5 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 600 mg，之後以 150 mg/day 給藥 6 天，繼之再給與 75 mg/day 至第 30 天；預載劑量為 300 mg，之後以 75 mg/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連性進行探討，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 (包括支架堵塞) 都沒有影響。

其他併用藥物：為了研究 clopidogrel 和其他併用藥物之間的藥效學和藥動學交互作用，已進行了數個相關的臨床研究。Clopidogrel 和 atenolol、nifedipine，或 atenolol+nifedipine 併用並無明顯的臨床藥效學交互作用。此外，clopidogrel 的藥效活性亦不會因併用 phenobarbital、或 oestrogen 而受到顯著的影響。

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，每日給予 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 試驗的數據顯示，phenytoin 及 tolbutamide 可以和 clopidogrel 安全地併用。

其他藥物與 ASA 併用治療：ASA 與下列藥物之間有交互作用的報告。

尿酸劑 (benzbromarone, probenecid, sulfapyrazone)：ASA 與尿酸會互相競爭排除，因此 ASA 可能會抑制尿酸劑的作用，因此在使用上應小心。

Methotrexate：由於 CoPlavix 內含 ASA，所以當 methotrexate 的劑量大於 20 mg/week 且與其併用時應小心，因為 ASA 會抑制 methotrexate 的腎臟清除率，故可能導致骨髓毒性。

ASA 的其他交互作用：下列藥物與較高劑量 (抗發炎) 的 ASA 之間曾有交互作用的報告，包括：血管收縮素轉換酶 (ACE) 抑制劑、acetazolamide、抗痙攣藥物 (phenytoin 及 valproic acid)、β-阻斷劑、利尿劑及口服降血糖藥物。

Clopidogrel 和 ASA 之間的其他交互作用：在多項臨床試驗中，共有超過 30,000 名患者服用 clopidogrel 與 ASA 小於或等於 325 mg 之維持劑量，他們也可能同時併用各種不同的藥物，包括利尿劑、β-阻斷劑、血管收縮素轉換酶（ACE）抑制劑、鈣離子阻斷劑、降膽固醇藥物、冠狀動脈血管擴張劑、抗糖尿病藥物（包括胰島素）、抗癲癇藥及 GPIIb/IIIa 拮抗劑，但並無證據顯示其在臨床上有顯著的不良交互作用。

除了上述提及的某些特殊藥物之交互作用外，CoPlavix 和一些常用於治療動脈粥樣硬化疾病之藥物的交互作用則尚未做過研究。

生育力、懷孕及授乳

懷孕

目前尚無懷孕婦女使用 CoPlavix 的臨床資料。懷孕最初 6 個月（first two trimesters）內不應使用 CoPlavix，但臨床上有需要接受 clopidogrel/ASA 治療的婦女除外。

由於內含 ASA，所以在懷孕最後 3 個月內禁用 CoPlavix。

Clopidogrel：

懷孕婦女使用 clopidogrel 尚無足夠的資料。動物試驗的結果並未顯示其對生育能力有直接或間接的毒性（參閱 [臨床前安全性資料]）。

ASA：

低劑量（可達 100 mg/day）：

臨床試驗中，劑量達 100 mg/day 侷限於產科使用，但必須特別予以監測。

劑量介於 100-500 mg/day：

劑量介於 100-500 mg/day 在臨床上沒有足夠的使用經驗。因此，以下劑量等於及大於 500 mg/day 的情況亦同。

劑量等於及大於 500 mg/day：

抑制前列腺素的合成可能會對懷孕及/或胚胎/胎兒的發育造成不利的影響。流行病學的數據顯示，懷孕初期使用前列腺素合成抑制劑會增加流產、心臟畸形及腹裂畸形的風險。心血管畸形的絕對風險比會從 1% 增加至大約 1.5%。該風險被認為會隨著劑量及治療時間的增加而增加。動物服用前列腺素合成抑制劑會導致生殖毒性（參閱 [臨床前安全性資料]）。除非真的有其必要，否則懷孕第 5 個月前都不應給予乙酰水楊酸。若意欲懷孕的婦女使用乙酰水楊酸，或懷孕第 5 個月內之婦女欲使用之，其劑量及治療時間應愈少（短）愈好。

自懷孕的第 6 個月開始，所有的前列腺素合成抑制劑暴露都有可能造成下述危險：

- 胎兒：
 - 心肺毒性（動脈導管提前關閉及肺動脈高血壓）；
 - 腎功能不全，這可能會惡化成腎衰竭伴隨羊水過少；
- 懷孕末期的婦女及新生兒：
 - 可能會延長出血時間，即使很低的劑量也有可能導致抗凝集作用；
 - 抑制子宮收縮導致延遲分娩或分娩時間延長。

授乳

Clopidogrel 是否會排泄於人體乳汁中目前尚不清楚。已知 ASA 有少量會排泄於人體乳汁中。接受 CoPlavix 治療期間，應暫停哺育母乳。

生育力

目前沒有關於 CoPlavix 是否會影響生育的資料。動物試驗中，clopidogrel 對生育能力並無影響。ASA 是否會影響生育能力目前尚不清楚。

對開車及操作機械能力的影響

CoPlavix 對開車及操作機械的能力沒有影響或其影響幾乎可被忽略。

不良反應

Clopidogrel 的安全性已經在超過 42,000 名參與臨床試驗的患者身上進行過評估，這其中包括接受 clopidogrel 併用 ASA 治療的患者超過 30,000 名，及超過 9,000 名患者接受治療的時間長達一年（含）以上。以下將討論 CAPRIE（clopidogrel 和 ASA 之比較）、CURE、CLARITY 及 COMMIT（clopidogrel+ASA 和 ASA 之比較）四個大型試驗中所觀察到的臨床相關不良反應。整體而言，CAPRIE 試驗中 clopidogrel 75 mg/day 和 ASA 325 mg/day 的臨床不良反應相類似且與年齡、性別與種族無關。除了臨床試驗的經驗之外，不良反應也包括了自動通報的個案。

臨床試驗及上市後的使用經驗中，最常見的不良反應為出血且大多在接受治療後的第一個月內發生。

出血性障礙：

在 CAPRIE 試驗中，病患的治療藥物為 clopidogrel 或 ASA，其所有出血的總發生率為 9.3%。Clopidogrel 組及 ASA 組的嚴重個案發生率相當。

Clopidogrel 組患者發生胃腸道出血的比例為 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相類似（0.6% vs. 0.4%）。最常見的報告為紫癍/瘀青及流鼻血。其他較不常見的事件為血腫、血尿及眼睛出血（主要為結膜出血）。Clopidogrel 組的顱內出血發生率為 0.4%，ASA 組為 0.5%。

在 CURE 試驗中，clopidogrel+aspirin 組的大出血及小出血比例皆高於 placebo+aspirin 組（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。對生命具有威脅性之出血，其發生率為 clopidogrel+aspirin 組高於 placebo+aspirin 組（2.2% vs. 1.8%），但不具有統計學上的意義。兩組在致死性出血的比例上並無差異（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 組（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%）。

若 clopidogrel+ASA 組的患者在進行冠狀動脈繞道手術前 5 天就已經停藥，則手術後 7 天內並無較多的大出血個案（4.4% clopidogrel+aspirin vs. 5.3% placebo+aspirin）。若患者在進行冠狀動脈繞道手術前的 5 天內仍持續給藥，則 clopidogrel + ASA 組的出血機率为 9.6%，安慰劑+ASA 組的出血機率为 6.3%。

在 CLARITY 試驗中，clopidogrel + ASA 組的總出血率高於 ASA 組。大出血的發生率（其定義為顱內出血或血紅素（Hb）下降 > 5 g/dL 的出血）則為兩組相當（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。兩組的致死性出血發生率（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 試驗中，兩組出現非顱內大出血或顱內出血的總發生率皆很低，而且比例相當。

血液學障礙：

在 CAPRIE 試驗裡，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減少症（< 0.450 G/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。

嚴重血小板減少症（< 80 G/L）的發生率於 clopidogrel 組及 ASA 組分別為 0.2% 及 0.1%；血小板數 ≤ 30 G/L 的極罕見個案亦曾被報告過。

下表中所列出的不良反應包括在臨床試驗中所發生的不良反應及自動通報的個案。其發生頻率的定義如下：常見（≥ 1/100，< 1/10），不常見（≥ 1/1,000，< 1/100），罕見（≥ 1/10,000，< 1/1,000），極罕見（< 1/10,000），未知（現有的數據無法估計）。以下不良反應是依照器官系統來分類，並以嚴重度遞減的方式來呈現。

系統器官分類	常見	不常見	罕見	極罕見，未知*
血液和淋巴系統失調		血小板減少症，白血球減少症，嗜伊紅血球過多症	嗜中性白血球減少症，包括嚴重的嗜中性白血球減少症	血栓性血小板減少性紫斑症 (TTP) (參閱 [警語及注意事項])。再生不良性貧血、全部血球減少症、顆粒性白血球缺乏症、嚴重血小板缺乏症、顆粒性白血球減少症、貧血
免疫系統失調				過敏性休克*、血清症、過敏性反應、食物過敏的過敏症狀加劇*。
代謝及營養失調				低血糖*、痛風* (參閱 [警語及注意事項])
精神方面不適				幻覺、混淆
神經系統失調		顱內出血(曾有某些個案致死的報告)、頭痛、感覺異常、暈眩		味覺異常
眼睛不適		眼睛出血 (結膜、眼內、視網膜出血)		
耳朵及迷路不適			眩暈	聽力喪失*或耳鳴*
血管疾患	血腫			嚴重出血、手術傷口嚴重出血、血管炎、低血壓
呼吸、胸腔及縱膈之不適	鼻出血			呼吸道出血 (咳血、肺出血)、支氣管痙攣、間質性肺炎
胃腸道不適	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	致死性的胃腸及腹膜後腔出血、胰臟炎、胃-十二指腸潰瘍/穿孔*、結腸炎(包括潰瘍性或淋巴性結腸炎)、上胃腸道症狀*如胃痛 (參閱 [警語及注意事項])、口腔炎
肝膽不適				急性肝衰竭、肝炎、肝功能檢查異常
皮膚及皮下組織不適	瘀血	皮疹，搔癢，皮膚出血 (紫癍)		大疱性皮膚炎 (毒性表皮壞死溶解症、史蒂文生-強生氏症候群、多形紅斑)、血管水腫、紅斑性皮疹、蕁麻疹、濕疹和扁平苔癬
肌肉骨骼及結締組織不適				肌肉骨骼出血 (關節血腫)，關節炎，關節痛，肌痛

系統器官分類	常見	不常見	罕見	極罕見，未知*
腎臟及泌尿系統失調		血尿		急性腎功能受損 (特別是原本就有腎功能受損、心臟代償機能減退、腎病症候群，或併用利尿劑治療者)*、腎絲球腎炎、血中肌酸酐濃度上升
全身性反應及用藥部位的情況	穿刺部位出血			發燒
檢查		出血時間延長，嗜中性白血球減少，血小板數目減少		

* 已發表的文獻中沒有 ASA 的相關資料。

複方的 aspirin 100 mg 較單方的 aspirin 100 mg 有較高的 C_{max}，可能會略增加出血的機率，若由單方腸溶錠 aspirin 轉為 CoPlavix，則可能會增加腸胃不適的機率。

過量

沒有 CoPlavix 使用過量的相關資料。

Clopidogrel：服用 clopidogrel 過量可會導致出血時間延長，繼之伴隨出血的併發症。若有出血的情況，應給予適當的治療。

目前並未發現 Clopidogrel 的解毒劑。如果需要立刻矯正出血時間延長的情況，可輸注血小板以逆轉 clopidogrel 的作用。

ASA：下列症狀與中度中毒有關：暈眩、頭痛、耳鳴、精神紊亂及胃腸道症狀 (噁心、嘔吐及胃痛)。

嚴重中毒會導致嚴重的酸鹼失衡。剛開始的換氣過度會造成呼吸性鹼中毒。之後則因呼吸中樞受到抑制而導致呼吸性酸中毒。因為有水楊酸鹽類的存在，因此也有可能造成代謝性酸中毒。通常兒童、嬰兒、幼兒被發現時，都已進入中毒的後期階段，這時通常已達全身性酸中毒的情況。

下列的症狀也有可能出現：體溫過高及出汗，這會導致脫水、煩躁不安、抽搐、幻覺和血糖過低。神經系統受到壓抑可能會導致昏迷、心血管衰竭及呼吸停止。乙醯水楊酸的致死劑量為 25-30 g。血漿中的水楊酸鹽濃度高於 300 mg/l (1.67 mmol/l) 就可被視為中毒了。

若吞食了中毒劑量，則必須住院治療。中度中毒可嘗試以催吐的方式解毒；如果無效，則必須洗胃。活性碳 (吸附性) 及硫酸鈉 (輕瀉劑) 可在之後給予。應將尿液鹼化 (可以碳酸氫鈉 250 mmol 於 3 小時期間給予)，並持續監測尿液 pH 值。嚴重中毒時，血液透析為較好的治療選擇。另外，可依中毒的症狀給予其他的治療。

藥理學特性

藥效學特性

藥理治療分類：非肝素的血小板凝集抑制劑。ATC Code：B01AC30。

Clopidogrel 是一個前驅藥物 (prodrug)，它的其中一個活性代謝物會抑制血小板的凝集。Clopidogrel 必須經由 CYP450 酵素代謝成活性代謝物，才能抑制血小板凝集。Clopidogrel 的活性代謝物會選擇性抑制 adenosine diphosphate (ADP) 鍵結於血小板 P2Y₁₂ 受體，進而抑制隨後 ADP 媒介活化糖蛋白 GPIIb/IIIa 複合體的過程，所以才能抑制血小板的凝集。因為這是不可逆的鍵結反應，所以已暴露於 clopidogrel 的血小板其壽命會受到影響 (約 7-10 天)，血小板功能恢復正常的速率與血小板的再生速率一致。其他 ADP 類似物誘發血小板凝集反應也會受到抑制，這是因為 ADP 活化血小板的作用受到阻斷所致。

Clopidogrel 活性代謝物的形成需要 CYP450 酵素，然而有些 CYP450 為多型性，或會被其他藥物所抑制，因此並非所有的患者都能獲得適當的血小板抑制效果。

重覆給予每日 clopidogrel 75 mg 的劑量，從給藥的第一天開始，ADP 誘發血小板凝集的作用就會受到明顯的抑制；該抑制作用會逐漸增加，在第 3-7 天達到穩定狀態。在穩定狀態下，每日 75 mg 劑量的平均抑制程度約為 40%-60%。血小板凝集反應及出血時間通常在停藥後 5 天內會逐漸恢復正常。

乙醯水楊酸是以不可逆的方式抑制前列腺素環氧酶，因此會抑制 thromboxane A₂ 的生成（血小板凝集和血管收縮的誘導物），故能抑制血小板的凝集。這個作用會持續至血小板死亡為止。

實驗數據顯示，當 ibuprofen 和 aspirin 併用時，ibuprofen 可能會抑制低劑量 aspirin 對血小板的抗凝集作用。一項試驗結果顯示，在速效型 aspirin（81 mg）給藥前 8 小時內或給藥後 30 分鐘內吞服 ibuprofen 400 mg 單一劑量會降低 ASA 抑制 thromboxane 的生成或降低對血小板的抗凝集作用。然而，因為資料有限且以體外試驗外推法來推論臨床狀況有其不確定性，因此，ibuprofen 是否可依常規使用並無定論，而且 ibuprofen 偶爾使用似乎並未引起任何臨床相關反應。

Clopidogrel 併用 ASA 的安全性及療效已經在 3 個雙盲試驗共 61,900 名患者身上進行過評估：這 3 個試驗分別為 CURE、CLARITY 及 COMMIT 試驗，主要在比較 clopidogrel+ASA 和 ASA 單藥治療之差異，兩組都有併用其他標準治療。

CURE 試驗共納入 12,562 位有非 ST 段上升之急冠心症（不穩定性心絞痛和非 Q 波型心肌梗塞）且在最近 24 小時內曾出現過胸痛或缺血性症狀的患者。病患的心電圖變化必須顯示有新的缺血事件，或心臟酵素或 troponin I 或 troponin T 的濃度上升達正常值的兩倍（含）以上。病人被隨機分配至 clopidogrel+ASA 組（clopidogrel 之預載劑量為 300 mg，之後日劑量為 75 mg；ASA 的劑量為 75-325 mg，一天一次；共 6,259 位病人）或 ASA 組（75-325 mg，一天一次，共 6,303 位病人）並給予其他標準治療。患者的最長治療期間為一年。在 CURE 試驗中，有 823（6.6%）位病人併用 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，clopidogrel+ASA 組和 ASA 組的相對出血機率並未明顯受到併用肝素所影響。

達到主要療效指標（心血管病變導致死亡、心肌梗塞或中風）的病患人數在 clopidogrel+ASA 組有 582（9.3%）人，ASA 組有 719（11.4%）人。Clopidogrel+ASA 組的相對風險比下降了 20%（95% 信賴區間：10%-28%；p=0.0009）（接受保守治療的病人其相對風險比降低了 17%；對於採取冠狀動脈氣球擴張術（PTCA）治療的病人[不論是否安置血管支架]其相對風險比降低了 29%；進行冠狀動脈繞道手術（CABG）的病人其相對風險比降低了 10%）。治療期間為 0-1、1-3、3-6、6-9 和 9-12 個月時，其相對風險比的下降比例分別為 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，治療時間超過 3 個月以上時，clopidogrel+aspirin 組的療效不會再增加，但出血的危險性仍存在（參閱[警語及注意事項]）。

在 CURE 試驗中，使用 clopidogrel 可降低對血栓溶解劑（相對風險比降低了 43.3%；CI：24.3%, 57.5%）及 GPIIb/IIIa 抑制劑（相對風險比降低了 18.2%；CI：6.5%, 28.3%）之需求。

達到共同的主要療效指標（心血管病變導致死亡、心肌梗塞、中風或難以治療的缺血病症）的病患人數在 clopidogrel+ASA 組有 1,035（16.5%）人，ASA 組有 1,187（18.8%）人，clopidogrel+ASA 組的相對風險比下降了 14%（95% 信賴區間：6%-21%；p=0.0005）。主要的治療好處為心肌梗塞發生率有統計學上顯著的下降[clopidogrel+ASA 組為 287（4.6%）人，ASA 組為 363（5.8%）人]。至於因不穩定性心絞痛而再住院的比率則未觀察到有任何影響。

不同族群（例如：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）的分析結果和主要分析的結果一致。特別針對 2,172 名（佔 CURE 總人數的 17%）放置有血管支架（Stent-CURE 試驗）的患者所作的事後分析顯示，clopidogrel 相對於安慰劑在共同主要療效終點上（心血管病變導致死亡、心肌梗塞、中風）的相對風險比明顯地降低了 26.2%，在次要的共同主要療效終點上（心血管病變導致死亡、心肌梗塞、中風或難以治療的缺血病症）的相對風險則明顯下降了 23.9%。此外，clopidogrel 的安全性在這些次族群患者身上並無特別疑慮。因此，這個子試驗的結果與整體試驗的結果一致。

ST 段上升之急冠心症病人接受 clopidogrel 治療的安全性及療效已經在兩個隨機、安慰劑對照、雙盲的試驗中（CLARITY 及 COMMIT 試驗）進行過評估。

CLARITY 試驗共收納了 3,491 名患者，這些患者在 12 小時內曾發生 ST 段上升之心肌梗塞且計劃接受血栓溶解劑之治療。患者接受的藥物為

clopidogrel + ASA（clopidogrel 之起始負荷劑量為 300 mg，之後日劑量為 75 mg；ASA 起始負荷劑量為 150-325 mg，之後日劑量為 75-162 mg；共 1,752 位病人）或 ASA 單藥治療（起始負荷劑量為 150-325 mg，之後日劑量為 75-162 mg；共 1,739 位病人），外加一種纖維蛋白溶解劑，如有必要可再加上肝素。病患會接受 30 天的追蹤。試驗的主要療效指標為在出院前的血管攝影中發現動脈有與梗塞相關的閉塞性綜合病徵、或死亡、或在進行冠狀動脈血管攝影前心肌梗塞復發。若病患沒有進行血管攝影，則主要療效指標為死亡、或在試驗進行至第 8 天前或出院前復發心肌梗塞。病患中有 19.7% 為女性，年齡 ≥ 65 歲者佔了 29.2%。99.7% 的病患在接受纖維蛋白溶解劑的治療（具纖維蛋白特異性：68.7%，非纖維蛋白特異性：31.1%），接受肝素者佔 89.5%，接受 β-阻斷劑者佔 78.7%，接受 ACE 抑制劑和 statins 藥物者分別佔了 54.7% 及 63%。

Clopidogrel + ASA 組及 ASA 組的患者達到主要療效指標的比例分別為 15% 及 21.7%，這代表 clopidogrel 降低了 6.7% 的絕對風險比及 36% 的相對風險比（95% 信賴區間：24%-47%；p<0.001），這主要與降低動脈發生梗塞相關的閉塞綜合性病徵有關。這個好處在所有的次族群間（包括病患的年齡、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）具有一致性。

在 2x2 階乘設計的 COMMIT 試驗中，共收納了 45,852 名患者，他們在 24 小時內曾出現過疑為心肌梗塞的發作，並且有心電圖的異常報告（例如，ST 段上升、ST 段受壓抑，或左束分支被阻斷）。病患接受 clopidogrel + ASA（clopidogrel 的日劑量為 75 mg，ASA 的日劑量為 162 mg，共 22,961 位病人）或 ASA 單藥治療（日劑量為 162 mg，共 22,891 位病人），共治療 28 天或直到出院為止。共同的主要療效指標為因任何原因死亡以及第一次出現心肌梗塞復發、中風或死亡。病患中有 27.8% 為女性，年齡 ≥ 60 歲者佔了 58.4%（26% 病患 ≥ 70 歲）及 54.5% 的患者接受纖維蛋白溶解劑之治療。

Clopidogrel 併用 ASA 能顯著降低因任何原因而死亡的相對危險比達 7%（p=0.029），同時可降低再次發生心肌梗塞、中風或死亡的整體相對危險比達 9%（p=0.002），這代表絕對風險比分別降低 0.5% 及 0.9%。這個好處在以下的次族群間（包括病患的年齡、性別及是否使用纖維蛋白溶解劑）具有一致性，且在治療後的 24 小時內即可見到效果。

兒童族群

歐洲藥品管理局免除了審查 Cloplavix 使用於兒童及其所有次族群，治療冠狀動脈粥樣硬化試驗的要求。關於兒童的使用資訊請參閱[用法用量]。

藥動學特性

Clopidogrel：

吸收

Clopidogrel 每日 75 mg 口服劑量在單次及多次給藥後都會被迅速吸收。Clopidogrel 原型藥物的平均最高血漿濃度（單次口服劑量 75 mg 後約為 2.2-2.5 ng/ml）大約在服藥後 45 分鐘達到。根據排泄於尿液中的代謝產物來計算，clopidogrel 至少有 50% 會被吸收。

分布

Clopidogrel 和其重要循環代謝物（無活性）在體外試驗會和人體血漿蛋白作可逆性的鍵結，其結合率分別為 98% 和 94%。在體外試驗極廣的濃度範圍內該鍵結皆未達飽和狀態。

代謝

Clopidogrel 會被肝臟廣泛代謝。依體內和體外試驗結果，Clopidogrel 主要有 2 個代謝路徑：其一藉由酯酶（esterase）媒介，將其水解成無活性的 carboxylic acid 衍生物（占循環代謝物的 85%），另一途徑則是以多種 CYP450 酵素作媒介。Clopidogrel 首先會被代謝成 2-oxo-clopidogrel 中間代謝物，接著 2-oxo-clopidogrel 中間代謝物會被代謝成活性代謝物，即 clopidogrel 的 thiol 衍生物。體外試驗發現，此代謝途徑是以 CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 及 CYP2B6 作媒介。活性 thiol 代謝物已在體外被分離出來，它和血小板受體會進行迅速且不可逆的鍵結，因此能抑制血小板的凝集。

授予 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。

排除

人體在口服¹⁴C標記的clopidogrel 120小時後，約有50%的藥物會經由尿液排除，約46%由糞便排除。Clopidogrel 75 mg口服單一劑量的半衰期約為6小時。單一劑量或多次劑量給藥後，其主要循環代謝物（無活性）的排除半衰期為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 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所述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)	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)
	150mg (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)、CLARITY-TIMI 28 (227人)及TRITON-TIMI 38 (1,477人)及一些已發表的世代研究(cohort study)。

在TRITON-TIMI 38 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 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

Clopidogrel 活性代謝物在這些特殊族群身上的藥動學尚不清楚。

腎功能不全

嚴重腎功能不全的患者(肌酸酐廓清率5到15 ml/min)多次給予clopidogrel 日劑量75 mg，其抑制ADP-誘導的血小板凝集作用會比健康受試者差(降低25%)，然而，其出血時間延長的情況與每日服用75 mg clopidogrel 的健康受試者類似。此外，所有患者對本藥皆有良好的臨床耐受性。

肝功能不全

嚴重肝功能不全的患者，每日服用clopidogrel 75 mg 連續服用10天，其抑制ADP-誘導的血小板凝集作用與健康受試者類似。兩組患者的平均出血延長時間也類似。

種族

CYP2C19 對偶基因在不同種族之間的盛行率不同，因此CYP2C19 之中等代謝能力及代謝能力差者在各種族之間也有所不同(參閱藥物基因學)。文獻中可用來評估亞洲人之CYP 基因型和臨床事件結果相關性的數據相當有限。

乙酰水楊酸(ASA)：

吸收

CoPlavix 內含的ASA 在吸收後會被水解成水楊酸並在用藥後1小時內達到最高血中濃度，ASA 的血中濃度在服藥後1.5-3小時就測不到了。

分布

ASA 對血漿蛋白的鍵結力差且分布體積小(10 L)。它的代謝物-水楊酸與血漿蛋白的鍵結力強，但其鍵結程度會隨濃度而異(非線性關係)。當濃度低時(<100 μg/ml)，大約90%的水楊酸會與白蛋白鍵結。水楊酸在體內分布極廣，遍及所有的組織與體液，包括中樞神經系統、母乳及胎兒組織。

代謝及排除

CoPlavix 內的ASA 在血漿內會迅速水解成水楊酸，ASA 劑量為75-100 mg 時，其半衰期為0.3-0.4小時。水楊酸主要在肝臟形成salicylic acid、phenolic glucuronide、acyl glucuronide 的結合物及一些微量代謝物。CoPlavix 內的水楊酸之血漿半衰期約為2小時。水楊酸鹽的代謝會達到飽和，所以在較高濃度下其總清除率會降低，因為肝臟將其形成salicylic acid 及phenolic glucuronide 結合物的能力有限。當達到中毒劑量時(10-20 g)，其血漿半衰期可能會超過20小時。ASA 在高劑量時，水楊酸是以零級動力學的方式排除(即不論其濃度為何，排除速率固定)，半衰期≥6小時。原型活性藥物的腎排除量會受尿液的酸鹼值(pH 值)所影響。當尿液的pH 值高於6.5時，游離的水楊酸鹽之腎臟清除率會從<5%增加至80%。在治療劑量下，尿液的排泄物約有10%為水楊酸、75%為salicylic acid、

10%為水楊酸的 phenolic 結合物及 5%為水楊酸的 acyl-glucuronides 結合物。

依這兩種化合物的藥動及代謝特性看來，臨床上不太可能出現明顯的藥動交互作用。

臨床前安全性資料

Clopidogrel：對大鼠和狒狒的非臨床研究中，最常見的影響為肝功能的變化。此變化發生於動物身上相當其服用人類使用之臨床劑量（75 mg/day）的 25 倍以上，其結果為肝臟代謝酵素受到影響。人類在治療劑量下尚未發現 clopidogrel 對人類的肝臟代謝酵素有所影響。

曾有報告指出，大鼠和狒狒在 clopidogrel 的極高劑量下對胃腸道的耐受性差（胃炎、胃糜爛及/或嘔吐）。

給予小鼠服用 78 週和大鼠服用 104 週達 clopidogrel 77 mg/kg/day 之劑量（相當於人類臨床劑量 75 mg/day 的 25 倍以上）並未發現有致癌性。

Clopidogrel 的體內和體外遺傳毒性試驗並未顯示其有遺傳毒性（genotoxicity）。

Clopidogrel 對雄性與雌性大鼠的生殖能力沒有影響，對大鼠或兔子亦無致畸性。哺乳的雌鼠服用 clopidogrel 會導致其子代的發育稍微遲緩。以放射性標定的 clopidogrel 進行特殊的藥動學研究顯示，clopidogrel 和其代謝產物會分泌於乳汁中。因此，clopidogrel 的直接（輕微毒性）和間接效應（口味差）無法被排除。

乙醯水楊酸（ASA）：單劑量的研究顯示，ASA 的口服毒性低。多次給藥的毒性研究顯示，大鼠對高達 200 mg/kg/day 劑量的耐受性良好；狗則較為敏感，這可能是因為犬類對非類固醇抗發炎藥物（NSAIDs）引起的潰瘍作用有高度的敏感性。ASA 並未顯示其有遺傳毒性或突變性（clastogenicity）。雖然 ASA 沒有做過正式的致癌性研究，但其應該不會誘發腫瘤。

生殖毒性的研究顯示，ASA 對多種實驗動物有致畸性。

動物服用前列腺合成抑制劑會增加胚胎植入前及植入後的失敗率及胚胎-胎兒的死亡率。此外，動物在胚胎器官發育期間服用前列腺合成抑制劑會增加各種畸形的發生率，包括心血管方面的畸形。

藥劑學特性

儲存

請於外盒所標示之有效期限前使用。

請置於 25°C 以下儲存。

丟棄之注意事項

任何未經使用的藥物或廢棄物應遵從當地法規處理之。

包裝

2-1000 錠鋁箔片盒裝。架儲期為兩年。

製造廠： Sanofi Winthrop Industrie

廠址： 1, Rue de la Vierge, Ambares & Lagrave

33565 Carbon Blanc Cedex, France

藥商： 賽諾菲安萬特股份有限公司

地址： 台北市復興北路 337 號 12,13,14 樓

EMA SmPC/CCDS v.01+DOH1001403099