

核准日期：2007年03月10日

修改日期：2008年04月21日

2008年10月06日

2008年12月31日

2009年07月27日

2009年11月10日

2011年07月04日

2011年12月21日

2013年06月27日

2013年09月12日

2014年09月28日

2015年03月26日

2015年05月21日

2018年02月13日

2018年07月18日

2019年10月29日

2020年06月30日

2020年07月07日

2021年02月05日

2021年09月07日

2022年09月10日

2023年06月30日

2023年08月12日

2024年03月15日

## 硫酸氢氯吡格雷片说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

### 【药品名称】

通用名称：硫酸氢氯吡格雷片

商品名称：波立维® PLAVIX®

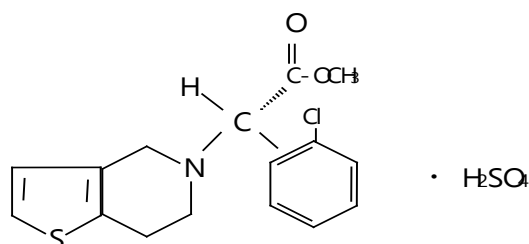
英文名称: Clopidogrel Bisulfate Tablets

汉语拼音: Liusuanqinglübigelei Pian

### 【成份】

化学名称: S(+)-2-(2-氯苯基)-2-(4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)乙酸甲酯硫酸盐

化学结构式:



分子式:  $C_{16}H_{16}ClNO_2S \cdot H_2SO_4$

分子量: 419.90

辅料: 甘露醇, 微晶纤维素, 聚乙二醇 6000, 低取代羟丙纤维素, 氢化蓖麻油, 薄膜包衣预混剂, 巴西棕榈蜡。

### 【性状】

本品为粉红色圆形薄膜衣片, 除去包衣后显白色或类白色。

### 【适应症】

氯吡格雷用于以下患者的动脉粥样硬化血栓形成事件的二级预防:

- 近期心肌梗死患者 (从几天到小于 35 天), 近期缺血性卒中患者 (从 7 天到小于 6 个月) 或确诊外周动脉性疾病的患者。
- 急性冠脉综合征的患者
  - 非 ST 段抬高型急性冠脉综合征 (包括不稳定性心绞痛或非 Q 波心肌梗死), 包括经皮冠状动脉介入术后置入支架的患者, 与阿司匹林合用。
  - 用于 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者, 与阿司匹林联合, 可在经皮冠状动脉介入治疗 (包括术后置入支架的患者) 或在溶栓治疗中使用。

更多信息参见【临床试验】

### 【规格】

75mg (按  $C_{16}H_{16}ClNO_2S$  计)

### 【用法用量】

- 成人和老年人

氯吡格雷的推荐剂量为 75mg 每日一次。口服, 与或不与食物同服。

对于急性冠脉综合征的患者:

- 非 ST 段抬高型急性冠脉综合征（不稳定性心绞痛或非 Q 波心肌梗死）患者，应以单次负荷量氯吡格雷 300mg 或 600mg 开始给药。年龄<75 岁的患者在拟进行经皮冠状动脉介入治疗时可以考虑服用 600 mg 负荷剂量（参见【注意事项】）。后续氯吡格雷治疗应以 75mg 每日 1 次连续服药（合用阿司匹林 75mg~325mg/日）。由于服用较高剂量的阿司匹林有较高的出血危险性，故推荐阿司匹林的每日维持剂量不应超过 100mg。最佳疗程尚未正式确定。临床试验资料支持用药 12 个月，用药 3 个月后可表现出最大效果（参见【临床试验】）。
- ST 段抬高型急性心肌梗死：
  - 溶栓治疗患者，应以负荷量 300 mg 氯吡格雷开始，然后以 75mg 每日 1 次，合用阿司匹林，可合用或不合用溶栓剂。对于年龄超过 75 岁的患者，不使用氯吡格雷负荷剂量。在症状出现后应尽早开始联合治疗，并至少用药 4 周。目前还没有研究对联合使用氯吡格雷和阿司匹林超过 4 周后的获益进行证实（参见【临床试验】）。
  - 拟进行经皮冠状动脉介入治疗（PCI）：
    - 直接经皮冠状动脉介入治疗的患者及在溶栓治疗 24 小时以后经皮冠状动脉介入治疗的患者应服用氯吡格雷 600 mg 负荷剂量。对于年龄≥75 岁的患者，应充分评估出血风险后选择适宜的负荷剂量（参见【注意事项】）。
    - 在溶栓治疗 24 小时以内经皮冠状动脉介入治疗的患者应服用氯吡格雷 300 mg 负荷剂量。  
后续氯吡格雷治疗应以 75 mg 每日 1 次，并联合阿司匹林每日 75 mg~100 mg。症状开始出现后应尽早开始联合治疗，并一直持续至 12 个月（参见【临床试验】）。

近期心肌梗死患者（从几天到小于 35 天），近期缺血性卒中患者（从 7 天到小于 6 个月）或确诊外周动脉性疾病的患者：推荐剂量为每天 75mg。

- 如果漏服：
  - 在常规服药时间的 12 小时之内漏服：患者应立即补服一次标准剂量，并按照常规服药时间服用下一次剂量；
  - 超过常规服药时间 12 小时之后漏服：患者应在下次常规服药时间服用标准剂量，无需剂量加倍。
- 儿童和未成年人：
 

18 岁以下患者的安全有效性尚未建立。
- 肾功能损伤：
 

对于肾损伤患者的治疗经验有限（参见【注意事项】）。
- 肝功能损伤：
 

对于有出血倾向的中度肝损伤患者的治疗经验有限（参见【注意事项】）。

## 【不良反应】

已在 44,000 多例患者中对氯吡格雷的安全性进行了评价，其中 12,000 例患者治疗不少于 1 年。在 CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT 和 ACTIVE-A 研究中观察到的临床相关不良反应将在以下进行讨论。在 CAPRIE 研究中，与阿司匹林 325mg/日相比，氯吡格雷 75mg/日的耐受性较好。在该研究中，氯吡格雷的总体耐受性与阿司匹林相似，与年龄、性别及种族无关。除临床研究经验以外，还有不良反应的自发报告。

在临床研究和上市后报告中出血是最常见的不良反应，常在治疗的第一个月报告。

在 CAPRIE 研究中，接受氯吡格雷或阿司匹林治疗的患者，出血事件的总体发生率均为 9.3%。氯吡格雷严重事件发生率与阿司匹林相似。

在 CURE 研究中，在外科手术前停药 5 天以上的患者中，冠状动脉搭桥术后 7 天内发生大出血的不多。在搭桥术的 5 天内继续接受治疗的患者，氯吡格雷+阿司匹林、安慰剂+阿司匹林的事件发生率分别为 9.6%、6.3%。

在 CLARITY 研究中，与安慰剂+阿司匹林组相比，氯吡格雷+阿司匹林组出血增加。大出血发生率两组相似。在按基线特征、溶纤剂类型或有无肝素治疗划分的各亚组中情况一致。

在 COMMIT 研究中，颅内出血和非颅内大出血的总体比率较低，且在两组中较为相似。

在 ACTIVE-A 中，氯吡格雷+ASA 组的大出血发生率高于安慰剂+ASA 组（6.7%和 4.3%）。两组的大出血都主要发生在颅外组织（氯吡格雷+ASA 组为 5.3%；安慰剂+ASA 组为 3.5%），且主要为胃肠道出血（3.5%和 1.8%）。氯吡格雷+ASA 治疗组的颅内出血多于安慰剂+ASA 组（分别为 1.4%和 0.8%）。两组之间的致死性出血发生率（氯吡格雷+ASA 组为 1.1%，安慰剂+ASA 组为 0.7%）和出血性卒中发生率（分别为 0.8%和 0.6%）均无统计学显著差异。

临床研究及自发报告的不良反应见下表。不良反应的发生频率定义为：常见（ $\geq 1/100$  至  $< 1/10$ ）；不常见（ $\geq 1/1,000$  至  $< 1/100$ ）；罕见（ $\geq 1/10,000$  至  $< 1/1,000$ ）；非常罕见（ $< 1/10,000$ ），未知（依据现有数据而不能确定）。在每个系统器官分类中，不良反应按照其严重程度递减排序。

系统器官分类	常见	不常见	罕见	非常罕见，未知*
血液和淋巴系统异常		血小板减少症，白细胞减少症，嗜酸性粒细胞增多	中性粒细胞减少症，包括严重的中性粒细胞减少	血栓性血小板减少性紫癜（TTP），再生障碍性贫血，全血细胞减少症，粒细胞缺乏症，严重的血小板减少症，获得性血友病 A，粒细胞减少症，贫血
心脏异常				过敏性冠状动脉痉挛综合征（血管痉

系统器官分类	常见	不常见	罕见	非常罕见, 未知*
				挛性过敏性心绞痛 / 过敏性心肌梗死): 特指由氯吡格雷引起的过敏反应
免疫系统异常				血清病, 过敏反应, 噻吩并吡啶相互有过敏交叉反应 (例如噻氯匹定和普拉格雷) (参见【注意事项】)* 胰岛素自身免疫综合征, 可导致严重低血糖, 尤其是 HLA DRA4 亚型患者 (更常见于日本人群)
精神异常				幻觉, 意识混乱
神经系统异常		颅内出血 (有报道致命), 头痛, 感觉异常, 头晕		味觉障碍, 味觉丧失
眼部异常		眼出血 (结膜, 眼睛, 视网膜)		
耳及迷路异常			眩晕	
血管异常	血肿			严重出血, 手术创面出血, 血管炎, 低血压
呼吸系统、胸及纵膈异常	鼻出血			呼吸道出血 (咳血, 肺部出血), 支气管痉挛, 间质性肺炎, 嗜酸粒细胞性肺炎
胃肠系统异常	胃肠出血, 腹泻, 腹部疼痛, 消化不良	胃溃疡和十二指肠溃疡, 胃炎, 呕吐, 恶心, 便秘, 胃肠气胀	腹膜后出血	致命的胃肠及腹膜后出血, 胰腺炎, 结肠炎 (包括溃疡性或淋巴细胞性结肠炎), 口腔炎
肝胆系统异常				急性肝衰竭, 肝炎, 肝功能检查异常
皮肤和皮下组织异常	淤伤	皮疹, 搔痒, 皮肤出血 (紫癜)		大疱性皮炎 (中毒性表皮坏死松解症), Stevens Johnson 综合症, 多形红斑, 急性泛发

系统器官分类	常见	不常见	罕见	非常罕见, 未知*
				性发疹性脓疱病 (AGEP), 血管性水肿, 药物引发的超敏反应综合征, 药疹伴嗜酸细胞增多和全身症状综合征 (DRESS), 荨麻疹, 湿疹, 红斑或剥脱性皮炎, 扁平苔藓
肌肉骨骼及结缔组织异常				骨骼肌出血 (关节血肿), 关节炎, 关节痛, 肌痛
肾脏和泌尿系统异常		血尿		肾小球肾炎, 血肌酐升高
生殖系统和乳腺异常			男性乳腺发育	
全身性疾病及给药部位各种反应	注射部位出血			发热
检查		出血时间延长, 中性粒细胞减少, 血小板减少		

\*与服用氯吡格雷相关的信息为“未知”。

### 【禁忌】

1. 对活性物质或本品任一成分过敏。
2. 严重的肝脏损害。
3. 活动性病理性出血, 如消化性溃疡或颅内出血。

### 【注意事项】

#### 出血及血液学异常

由于出血和血液学不良反应的危险性, 在治疗过程中一旦出现出血的临床症状, 就应立即考虑进行血细胞计数和/或其它适当的检查。与其它抗血小板药物一样, 因创伤、外科手术或其它病理状态使出血危险性增加的病人和接受阿司匹林、非甾体抗炎药 (NSAIDS) 包括 Cox-2 抑制剂、肝素、血小板糖蛋白 IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) 拮抗剂、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRIs) 和 5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs) 或溶栓药物治疗的病人应慎用氯吡格雷, 应对病人进行密切随访, 注意出血包括隐性出血的任何体征, 特别是在治疗的最初几周和/或心脏介入治疗、外科手术之后。因可能使出血加重, 不推荐氯吡格雷与华法林合用。

在需要进行择期手术的患者中，如抗血小板治疗并非必须，则应在术前 7 天停用氯吡格雷。在安排任何手术前和服用任何新药前，病人应告知医生正在服用氯吡格雷。氯吡格雷延长出血时间，患有出血性疾病（特别是胃肠、眼内疾病）的患者慎用。

应告诉患者，当服用氯吡格雷（单用或与阿司匹林合用）时止血时间可能比往常长，同时病人应向医生报告异常出血情况（部位和出血时间）。

在非 ST 段抬高型急性冠脉综合征且年龄 $\geq 75$  岁的患者中，考虑到数据有限且该人群中出血风险增加，不推荐服用氯吡格雷 600 mg 负荷剂量。

由于年龄 $\geq 75$  岁的 STEMI PCI 患者的临床数据有限，且出血风险增加，因此只有在医生对患者的出血风险进行个体评估后，才可考虑使用氯吡格雷 600 mg 负荷剂量。

### 停药

应避免中断治疗，如果必须停用氯吡格雷，需尽早恢复用药。过早停用氯吡格雷可能导致心血管事件的风险增加。

### 血栓性血小板减少性紫癜（TTP）

应用氯吡格雷后极少出现血栓性血小板减少性紫癜（TTP），有时在短时间（ $< 2$  周）用药后出现。TTP 可能威胁病人的生命。其特征为血小板减少、微血管病性溶血性贫血、伴有神经系统异常表现、肾功能损害或发热。TTP 是一种需要紧急治疗的情况，包括进行血浆置换。

### 近期缺血性卒中

由于缺乏数据，在急性缺血性卒中发作后 7 天内不推荐使用氯吡格雷。

### 获得性血友病

在应用氯吡格雷后，曾有获得性血友病病例的报告。在有明确的体外活化部分凝血活酶时间（aPTT）延长伴或不伴出血时，应考虑获得性血友病。确诊的获得性血友病患者，应由专科医生管理和治疗，应停用氯吡格雷。

### 细胞色素P450 2C19（CYP2C19）

遗传药理学：CYP2C19慢代谢者中，服用推荐剂量的氯吡格雷其活性代谢物的血药浓度减低，抗血小板作用降低。现有检测患者CYP2C19基因型的方法。

由于氯吡格雷部分地通过CYP2C19代谢为其活性代谢物，服用抑制此酶活性的药物可能降低氯吡格雷转化为活性代谢物的水平。药物相互作用的临床相关意义尚不能确定。不推荐联合使用强效或中度CYP2C19抑制剂。

使用可诱导CYP2C19活性的药物预期会导致氯吡格雷活性代谢产物的药物水平增加，并可能增加出血风险。作为一项预防措施，不建议联合使用强CYP2C19诱导剂（参见【药物相互作用】）。

再次发生缺血性事件的风险较高的近期短暂性缺血事件发作或缺血性卒中的患者，阿司匹林和氯吡格雷联合用药没有显示出比单用氯吡格雷更有效，然而增加出血的风险。

### 与噻吩并吡啶的交叉过敏反应

噻吩并吡啶可能会造成轻度至重度过敏反应，例如皮疹、血管性水肿或血液学不良反应，例如血小板减少和中性粒细胞减少症。因为已有噻吩并吡啶之间发生交叉过敏反应的报道，应就患者对其它噻吩并吡啶（例如噻氯匹定和普拉格雷）的过敏史进行评价（参见【不良反应】）。既往对一种噻吩并吡啶出现过敏反应和/或血液学不良反应的患者，对另一种噻吩并吡啶出现相同或其他不良反应的风险可能增加。建议监测交叉反应。

#### 肾功能损害

肾功能损害患者应用氯吡格雷的经验有限，所以，这些患者应慎用氯吡格雷。

#### 肝功能损害

对于可能有出血倾向的中度肝脏疾病患者，由于对这类病人使用氯吡格雷的经验有限，因此在这类患者中应慎用氯吡格雷。

#### 辅料

波立维含有乳糖，患有罕见的遗传性疾病—半乳糖不耐症，Lapp 乳糖酶缺乏症或葡萄糖—半乳糖吸收不良的患者不应使用此药。

此药物含有氢化蓖麻油，其可能导致胃部不适和腹泻。

服用氯吡格雷后，未见对驾驶或机械操作产生影响。

### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

#### ■ 怀孕期

因尚无临床上提供的有关用于妊娠期服用氯吡格雷的临床资料，谨慎起见，应避免给怀孕期妇女使用氯吡格雷。动物实验无直接或间接的证据表明氯吡格雷对怀孕，胚胎/胎儿的发育，分娩或出生后成长存在有害作用（参见【药理毒理】）。

#### ■ 哺乳期

动物实验结果表明氯吡格雷和/或其代谢物可从乳汁中排出，但不清楚本药是否从人的乳汁中分泌。谨慎起见，服用氯吡格雷治疗时期应停止哺乳。

#### ■ 生育

在动物实验中未发现氯吡格雷改变生殖功能。

### 【儿童用药】

尚无在儿童中使用的经验。

### 【老年用药】

参见【用法用量】。

### 【药物相互作用】

与出血风险相关的药物：由于潜在的累加效应，出血风险会增加。氯吡格雷与这些药物合用时，应该慎重。

口服抗凝剂：因能增加出血强度，不提倡氯吡格雷与口服抗凝药合用（参见【注意事项】）。尽管每天服用 75mg 氯吡格雷不会改变长期接受华法林治疗的



患者的 S-华法林的药代动力学或国际标准化比值（INR），由于各自独立抑制止血过程，华法林与氯吡格雷联合使用会增加出血风险。

**糖蛋白II b/III a 拮抗剂：**应谨慎联用氯吡格雷和糖蛋白II b/ III a 拮抗剂。

**乙酰水杨酸（阿司匹林）：**阿司匹林不改变氯吡格雷对由 ADP 诱导的血小板聚集的抑制作用，但氯吡格雷增强阿司匹林对胶原诱导的血小板聚集的抑制作用。然而，合用阿司匹林 500mg，一天服用两次，使用一天，并不显著增加氯吡格雷引起的出血时间延长。氯吡格雷与阿司匹林之间可能存在药效学相互作用，使出血危险性增加，所以，两药合用时应注意观察（参见【注意事项】）。然而，已有氯吡格雷与阿司匹林联用一年以上者（参见【临床试验】）。

**肝素：**在健康志愿者进行的研究显示，氯吡格雷不改变肝素对凝血的作用，不必改变肝素的剂量。合用肝素不影响氯吡格雷对血小板聚集的抑制作用。氯吡格雷与肝素之间可能存在药效学相互作用，使出血危险性增加，所以，两药合用时应注意观察（参见【注意事项】）。

**溶栓药物：**在急性心肌梗死的病人中，对氯吡格雷与纤维蛋白特异性或非特异性的溶栓剂和肝素联合用药的安全性进行了评价。临床出血的发生率与溶栓剂、肝素和阿司匹林联合用药者相似（参见【不良反应】）。

**非甾体抗炎药（NSAIDs）：**一项在健康志愿者进行的临床试验中，氯吡格雷与萘普生合用使胃肠道隐性出血增加。由于缺少氯吡格雷与其他非甾体抗炎药相互作用的研究，所以，是否同所有非甾体抗炎药合用均会增加胃肠道出血的危险性事件尚不清楚。因此，非甾体抗炎药包括 Cox-2 抑制剂和氯吡格雷合用时应小心（参见【注意事项】）。

**选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRIs）和 5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂（SNRIs）：**因为影响血小板激活，因此，SSRIs 和 SNRIs 与氯吡格雷合用可能增加出血风险。

其它联合治疗

### CYP2C19 诱导剂

因为氯吡格雷经 CYP2C19 部分代谢为活性代谢产物，使用诱导该酶活性的药物预计会导致氯吡格雷活性代谢产物的药物水平的增加。

利福平强烈诱导 CYP2C19，导致氯吡格雷活性代谢产物水平增加和血小板抑制，尤其可能增加出血风险。作为一项预防措施，不建议联合使用强 CYP2C19 诱导剂（参见【注意事项】）。

### CYP2C19 抑制剂

由于氯吡格雷部分地由CYP2C19代谢为活性代谢物，使用抑制此酶活性的药物将导致氯吡格雷活性代谢物水平的降低。药物相互作用的临床相关意义尚不能确定。不推荐联合使用强效或中度CYP2C19抑制剂（如奥美拉唑）（参见【注意事项】和【临床药理】）。

**强效或中效CYP2C19抑制剂药品举例：**奥美拉唑和艾司奥美拉唑、氟伏沙明、氟西汀、吗氯贝胺、伏立康唑、氟康唑、噻氯匹定、卡马西平和依非韦伦。

质子泵抑制剂（PPI）

奥美拉唑 80 mg 每日一次，与氯吡格雷同服或间隔 12 小时服用，均使氯吡格雷活性代谢物的血药浓度下降 45%（负荷剂量）和 40%（维持剂量）。这种血药浓度下降可导致血小板聚集抑制率分别降低 39%（负荷剂量）和 21%（维持剂量）。艾司奥美拉唑与氯吡格雷可能会产生类似的相互作用。

关于药代动力学（PK）/药效学（PD）相互作用在主要心血管事件等临床结局方面的影响，观察性研究和临床研究结果存在不一致性。不推荐氯吡格雷与奥美拉唑或艾司奥美拉唑联合使用（参见【注意事项】）。

泮托拉唑、兰索拉唑与氯吡格雷联用后，未观察到氯吡格雷代谢物的血药浓度大幅下降。

联合使用泮托拉唑 80 mg 每日一次，氯吡格雷活性代谢物的血浆浓度分别下降了 20%（负荷剂量）和 14%（维持剂量），并分别伴有 15%和 11%的平均血小板聚集抑制率的下降。这些结果提示氯吡格雷可以与泮托拉唑联合给药。

没有证据显示其它抑制胃酸分泌药物如H<sub>2</sub>阻滞剂（不包括CYP2C19抑制剂西米替丁）或抗酸剂干扰氯吡格雷抗血小板活性。

#### 强化抗逆转录病毒疗法（ART）

接受强化抗逆转录病毒疗法（ART）的HIV患者发生血管事件的风险很高。

在使用利托那韦或考比司他强化 ART 的 HIV 患者中，已显示出了血小板抑制作用的显著降低。尽管这些发现的临床相关性尚不确定，但有自发性报告称使用利托那韦强化抗逆转录病毒疗法的 HIV 感染患者在清除阻塞后经历了再次闭塞事件，或在接受氯吡格雷负荷治疗的情况下经历了血栓形成事件。氯吡格雷与利托那韦同时使用可降低平均血小板抑制作用。因此，不建议氯吡格雷与强化抗逆转录病毒疗法同时使用。

#### 其他药物

通过其它大量的临床研究，对氯吡格雷与其它合用药物的药效学和药代动力学相互作用进行研究。氯吡格雷与阿替洛尔、硝苯地平单药或同时合用时，未出现有临床意义的药效学相互作用。此外，氯吡格雷与苯巴比妥、雌二醇合用对氯吡格雷的药效学活性无显著影响。

氯吡格雷不改变地高辛或茶碱的药代动力学。制酸剂不改变氯吡格雷的吸收程度。

CAPRIE 研究资料表明，苯妥英、甲苯磺丁脲可安全地与氯吡格雷合用。

**CYP2C8 底物药物：**氯吡格雷能增加瑞格列奈在健康志愿者中的暴露。体外研究已经表明瑞格列奈暴露增加是由于氯吡格雷的葡糖苷酸代谢物对 CYP2C8 的抑制。因为存在血药浓度增加的风险，应谨慎联合使用氯吡格雷和主要通过 CYP2C8 代谢清除的药物（例如瑞格列奈、紫杉醇）。

除上述明确的药物相互作用信息外，对动脉粥样硬化血栓形成疾病患者常用药物与氯吡格雷的相互作用未进行研究。然而，在临床试验中，患者在服用氯吡格雷的同时接受多种伴随药物，包括利尿药、β 阻滞剂、ACEI、钙拮抗剂、降脂药、冠脉扩张剂、抗糖尿病药物（包括胰岛素）、抗癫痫药和 GPIIb/IIIa 受体拮抗剂，未发现具有临床意义的不良相互作用。

与其他口服P2Y12抑制剂一样，联合使用阿片类激动剂可能会延迟和减少氯吡格雷的吸收，可能是因为胃排空速度减慢。临床相关性尚不清楚。急性冠脉综合征患者需要同时使用吗啡或其他阿片类激动剂时，可考虑使用肠外抗血小板剂。

瑞舒伐他汀：给予 300 mg 氯吡格雷后，氯吡格雷可使患者的瑞舒伐他汀暴露量 AUC 增加 2 倍和 C<sub>max</sub> 增加 1.3 倍，75 mg 氯吡格雷后，可使瑞舒伐他汀暴露量 AUC 增加 1.4 倍，但对 C<sub>max</sub> 无影响。

### 【药物过量】

氯吡格雷的过量使用可能会引起出血时间的延长以及出血并发症。如果发现出血应该进行适当的处理。

尚未发现针对氯吡格雷药理活性的解毒剂。如果需要迅速纠正延长的出血时间，输注血小板可逆转氯吡格雷的作用。

### 【临床药理】

#### 作用机制

氯吡格雷是前体药物，其代谢产物之一可抑制血小板聚集。氯吡格雷必须通过 CYP450 酶代谢，生成能抑制血小板聚集的活性代谢物。氯吡格雷的活性代谢产物选择性地抑制二磷酸腺苷(ADP)与血小板 P2Y12 受体的结合及继发的 ADP 介导的糖蛋白 GPIIb/IIIa 复合物的活化，因此可抑制血小板聚集。由于结合不可逆，暴露于氯吡格雷的血小板的剩余寿命（大约为 7~10 天）受到影响，而血小板正常功能的恢复速率同血小板的更新一致。通过阻断释放的 ADP 诱导的血小板活化聚集途径也可抑制除 ADP 以外的其它激动剂诱导的血小板抑制。

由于活性代谢物通过 CYP450 酶形成，部分 CYP450 酶是多态性的或受其他药物抑制，因此不是所有患者都将获得充分的血小板抑制。

#### 药效学

氯吡格雷75mg，每日一次重复给药，从第一天开始明显抑制 ADP 诱导的血小板聚集；抑制作用逐步增强并在3~7天达到稳态。在稳态时，每天服用氯吡格雷75mg的平均抑制水平为40%~60%。一般在中止治疗后5天内血小板聚集和出血时间逐渐回到基线水平。

#### 药代动力学

##### 吸收

每天单次和多次口服75mg，氯吡格雷吸收迅速。原型化合物的氯吡格雷平均血浆浓度在给药后大约45分钟达到高峰（单次口服75mg后大约为2.2~2.5 ng/mL）。根据尿液中氯吡格雷代谢物的排泄量，至少有50%的药物被吸收。

##### 分布

体外试验显示，氯吡格雷及其主要循环代谢物（无活性）与人血浆蛋白呈可逆性结合（分别为98%和94%），在很广的浓度范围内为非饱和状态。

##### 代谢

氯吡格雷主要由肝脏代谢。氯吡格雷的体内和体外代谢通过两条主要代谢途径进行：一条途径由酯酶介导，通过水解作用代谢为无活性的酸衍生物（85%

的循环代谢物)，另一条途径由多种细胞色素P450介导。氯吡格雷首先被代谢为2-氧基-氯吡格雷中间代谢物。2-氧基-氯吡格雷中间代谢物随后被代谢形成活性代谢物，即氯吡格雷硫醇衍生物。活性代谢产物主要通过CYP2C19及其他几个CYP酶的作用而生成，包括CYP3A4、CYP1A2和CYP2B6。在体外被分离的活性硫醇衍生物迅速且不可逆地与血小板受体相结合，从而抑制血小板聚集。

单次300mg氯吡格雷负荷剂量给药后活性代谢产物的C<sub>max</sub>是75mg维持剂量给药4天后的二倍。C<sub>max</sub>约出现于给药后30至60分钟。

### 消除

人体口服<sup>14</sup>C标记的氯吡格雷以后，在120小时内约50%由尿液排出，约46%由粪便排出。单剂量口服氯吡格雷75mg后，氯吡格雷半衰期为6小时，活性代谢产物的半衰期约为30分钟。单次和重复给药后，循环中非活性代谢产物（无活性）的消除半衰期为8小时。

### 遗传药理学

CYP2C19参与活性代谢产物和2-氧基-氯吡格雷中间代谢物的形成。氯吡格雷活性代谢物的药代动力学和抗血小板作用（后者通过体外测定血小板聚集率来衡量）随着CYP2C19基因型的不同而有差异。

CYP2C19\*1等位基因与完整的功能代谢型相对应，而CYP2C19\*2和CYP2C19\*3等位基因则为功能缺失。CYP2C19\*2和CYP2C19\*3等位基因在白人中占慢代谢型等位基因的85%，在亚洲人中占99%。其他与慢代谢型有关的等位基因包括CYP2C19\*4、\*5、\*6、\*7和\*8，但这些更少见。慢代谢型患者携带两个如上所述的功能缺失型等位基因。已报告的CYP2C19慢代谢基因型的分布频率分别为白人约2%，黑人约4%，中国人约14%。现存检测患者CYP2C19基因型的方法。

在一项40名健康受试者中进行的交叉试验中，共设4个CYP2C19代谢型受试者组（超快代谢，快代谢，中间代谢，慢代谢），每组各纳入10名受试者，评价各组受试者的药代动力学特征和抗血小板功能，给药方案如下：首剂300mg及随后75mg/天；首剂600mg及随后150mg/天；两种方案的给药时间均共计5天（稳态）。在超快、快和中间代谢型受试者之间没有观察到氯吡格雷活性代谢物血药浓度和平均血小板聚集抑制率（IPA）数据的明显差异。慢代谢者中的活性代谢物血药浓度比快代谢者低63%~71%。在以300mg/75mg方案给药后，慢代谢者中的抗血小板作用降低，其平均IPA（5μM ADP）为24%（24小时）和37%（第5天），而快代谢者中的IPA为39%（24小时）和58%（第5天），中间代谢者中的IPA为37%（24小时）和60%（第5天）。接受600mg/150mg给药方案的慢代谢型受试者，活性代谢物血药浓度高于接受300mg/75mg给药方案。此外，接受600mg/150mg给药方案的受试者IPA为32%（24小时）和61%（第5天），高于接受300mg/75mg给药方案的慢代谢型受试者的数值。在接受600mg/150mg的慢代谢型受试者，测定其活性代谢产物血药浓度和IPA数值，可达到接受300mg/75mg的其他代谢型受试者水平。目前对于慢代谢型患者，尚缺乏临床终点研究以帮助确定该患者人群的适合剂量及给药方案。

一个包括6项共335例使用氯吡格雷治疗的患者在稳态下的Meta分析显示了与上面相似的结果：与快代谢者相比，中间代谢者活性代谢物暴露降低28%，

慢代谢者降低 72%；同时血小板聚集抑制（5  $\mu$ m ADP）也降低，与快代谢者的 IPA 差异分别为 5.9%和 21.4%。

尚缺乏前瞻性、随机、对照试验结果以评价 CYP2C19 基因型对接受氯吡格雷治疗的患者临床结局的影响。但是有一些回顾性分析结果评价携带不同基因型患者接受氯吡格雷治疗后临床结局的变化：CURE（n=2,721），CHARISMA（n=2,428），CLARITY-TIMI 28（n=227），TRITON-TIMI 38（n=1,477），ACTIVE-A（n=601）；还有一些已发表的队列研究。

在 TRITON-TIMI 38 和 3 项队列研究（Collet, Sibbing, Giusti）中，在合并中间代谢和慢代谢型患者的分析中，观察到心血管事件（死亡、心肌梗死和脑卒中）或支架血栓形成的发生率高于快代谢型患者。

在 CHARISMA 和一项队列研究（Simon）中，只在慢代谢型患者中观察到事件发生率高于快代谢型患者。

在 CURE、CLARITY、ACTIVE A 和一项队列研究（Trenk）中，不同 CYP2C19 代谢型患者中未观察到心血管事件发生率升高。

这些分析的受试者数量可能不足以检测出慢代谢型患者的临床终点差异。

## 特殊人群

氯吡格雷活性代谢物在这些特殊人群中的药代动力学尚不清楚。

肾功能损伤：氯吡格雷 75mg 每日一次，重复给药后，严重肾损伤患者（肌酐清除率 5~15ml/min）与健康受试者相比，对 ADP 诱导的血小板聚集的抑制较低（25%），但出血时间的延长与每天服用氯吡格雷 75mg 的健康志愿者相同。而且，所有病人的临床耐受性良好。

肝功能损伤：重度肝功能损伤患者在每日口服氯吡格雷 75mg，重复 10 天后，对 ADP 诱导的血小板聚集的抑制作用与在健康受试者中观察到的相似。两组中平均出血时间延长程度也相似。

种族：表现为CYP2C19中间代谢型和慢代谢者的基因型随种族/族裔的不同而各异（参见遗传药理学）。根据现有的文献报道，评估CYP2C19基因型提示临床终点事件的临床意义，在亚洲人群中可参考的数据有限。

## 【临床试验】

氯吡格雷的疗效和安全性，已经在总共包括超 88,000 名患者，5 项双盲临床研究中得到评价：CAPRIE 研究即氯吡格雷和阿司匹林的比较；CURE、CLARITY、COMMIT 以及 ACTIVE-A 研究是在阿司匹林以及其他标准治疗的基础上，比较氯吡格雷与安慰剂的疗效和安全性。

## 近期心肌梗死（MI），近期卒中或确诊的外周动脉疾病

CAPRIE 研究共入选 19185 例表现为近期心肌梗死（<35 天）、近期的缺血性卒中（7 天至 6 个月）或已确诊的外周动脉性疾病的动脉粥样硬化血栓（PAD）形成的患者。患者随机接受氯吡格雷 75mg/日或阿司匹林 325mg/日，然后随访 1 至 3 年。在心肌梗死的亚组中，大多数患者在急性心肌梗死的开始几天就接受了阿司匹林治疗。

氯吡格雷与阿司匹林相比能显著减少新发缺血性事件（联合终点包括心肌梗死、缺血性卒中和血管性死亡）的发生率。经过意向治疗分析发现：氯吡格雷组和阿司匹林组分别发生 939 次事件和 1020 次事件（相对风险减少（RRR）8.7%，[95%CI: 0.2~16.4]；P=0.045），即相当于每 1000 例患者接受氯吡格雷治疗 2 年，与阿司匹林相比可多预防 10 例[CI: 0~20]患者发生新的缺血事件。在将总死亡率作为次要终点的分析中，没有显示出氯吡格雷组（5.8%）和阿司匹林组（6.0%）之间存在任何显著差异。

在对符合条件（心肌梗死、缺血性卒中和外周动脉性疾病）进行的亚组分析显示，由于外周动脉性疾病（尤其是那些同时有心肌梗死病史的患者）（RRR=23.7%；CI: 8.9~36.2）而入选的患者似乎获益最大（具有统计学意义，P=0.003），而卒中患者（RRR=7.3%；CI: -5.7~18.7 [p=0.258]）获益较弱（与阿司匹林组相比差异无统计学意义）。在那些仅有近期心肌梗死而入选的患者中，氯吡格雷组与阿司匹林组相比在数值上稍差，但无统计学差异（RRR=-4.0%；CI: -22.5~11.7 [p=0.639]）。另外，根据年龄的亚组分析显示：氯吡格雷的获益在年龄超过 75 岁的患者低于年龄≤75 岁患者。

由于 CAPRIE 研究的单个亚组疗效评价没有足够的把握度，在各亚组之间相对风险减少的差异是否确实存在或由于偶然性的缘故还不清楚。

### 急性冠脉综合征

CURE 研究共入选了 12,562 例非 ST 段抬高型急性冠脉综合征（不稳定心绞痛或非 Q 波心肌梗死）的患者，表现为 24 小时内发作的胸痛或符合缺血性疾病的症状。患者需要有符合新的缺血性改变的心电图变化或心肌酶、肌钙蛋白 I 或 T 升高至少达正常值上限的两倍。患者随机接受氯吡格雷（负荷剂量 300mg，然后 75mg/日，N=6,259）或安慰剂（N=6,303），两组均联合阿司匹林（75~325mg，每日一次）和其它标准治疗。患者接受治疗达一年。在 CURE 研究中，823（6.6%）例患者接受 GPIIb/IIIa 受体拮抗剂联合治疗。超过 90% 的患者使用了肝素，氯吡格雷组和安慰剂组之间相对出血发生率没有受到联合肝素治疗的显著影响。

氯吡格雷组和安慰剂治疗组中发生主要终点事件[心血管死亡、心肌梗死或卒中]的患者数分别为 582 例（9.3%）和 719 例（11.4%），氯吡格雷治疗组（保守治疗患者的相对风险减少为 17%，接受 PTCA 植入或不植入支架治疗患者的相对风险减少为 29%，接受 CABG 术患者的相对风险减少为 10%）相对风险减少为 20%（95%CI: 10%~28%；P=0.00009）。新发的心血管事件（主要终点）得到了预防，在 0~1、1~3、3~6、6~9 和 9~12 个月的研究期间，其相对风险减少分别为 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，治疗超过三个月后，氯吡格雷联合阿司匹林治疗组中观察到的获益不再进一步增加，而出血风险持续存在（参见【注意事项】）。

在 CURE 研究中，使用氯吡格雷，使得溶栓治疗（RRR=43.3%；CI: 24.3%，57.5%）和 GPIIb/IIIa 抑制剂（RRR=18.2%；CI: 6.5%，28.3%）的使用需求减少。

在氯吡格雷治疗组和安慰剂治疗组中，发生联合主要终点事件（心血管死亡、心肌梗死、卒中或顽固性缺血）的患者数分别为 1,035 例（16.5%）和 1,187 例（18.8%）。氯吡格雷治疗组相对风险减少 14%。该获益主要是来自心肌梗死发

生率的显著减少[氯吡格雷组和安慰剂组分别为 287 例(4.6%)和 363 例(5.8%)]。没有观察到其对因不稳定心绞痛而再次住院率的作用。

来自不同特征人群（例如不稳定心绞痛或非 Q 波心肌梗死，低至高风险人群，糖尿病，需要血管重建，年龄，性别等）中分析的结果和主要分析结果相一致。尤其是经过对 CURE 试验中 2172 名接受支架置入的患者（占全部参加 CURE 临床试验的患者总数的 17%）采用析因分析法进行分析发现，与安慰剂相比，氯吡格雷发生主要终点事件（心血管死亡，心肌梗死，卒中）的相对风险下降为 26.2%，氯吡格雷发生次要终点事件（心血管死亡，心肌梗死，卒中或顽固性缺血）的相对风险下降为 23.9%。此外，CURE 研究中支架置入亚组未提示氯吡格雷有安全性问题。据此，该结果与 CURE 研究总体结果一致。

使用氯吡格雷所观察到的获益独立于其它急性的和长期心血管方面的治疗（例如肝素/低分子肝素、GPIIb/IIIa 受体拮抗剂、降脂药物、 $\beta$ -阻滞剂和 ACEI）。所观察到的氯吡格雷疗效也独立于阿司匹林的剂量（75~325mg/日）。

### **ST 段抬高型心肌梗死**

CLARITY、COMMIT 这二项随机双盲安慰剂对照临床研究，及 CLARITY 研究预设亚组分析（CLARITY PCI），对急性 ST 段抬高心肌梗死（STEMI）患者中应用氯吡格雷的安全性和有效性进行了评价。

CLARITY 试验入选了 3,491 例 12 小时内发生的 ST 段抬高心肌梗死并准备进行溶栓治疗的患者。患者分别接受氯吡格雷（300mg 的负荷剂量，之后 75mg/日，n=1752）或安慰剂（n=1739），均联合阿司匹林（先使用负荷剂量 150~325mg，之后 75~162mg/日），纤溶剂，以及肝素（适当时）。患者随访 30 天。主要终点包括在出院前的血管造影中发现有梗死相关动脉闭塞、或在冠状动脉造影前死亡或再发心肌梗死。对于没有进行血管造影的患者，主要终点为在第 8 天内或出院前死亡或再发心肌梗死。患者人群中包括 19.7%的女性和 29.2%的 $\geq 65$  岁的患者。其中，使用了纤溶剂（纤维蛋白特异性：68.7%，非纤维蛋白特异性：31.1%）的患者：99.7%，肝素的患者：89.5%， $\beta$ -阻滞剂：78.7%，ACE 抑制剂：54.7%，以及他汀类药物：63%。

在氯吡格雷治疗组中 15.0%的患者以及在安慰剂组中 21.7%的患者发生了主要终点事件，说明氯吡格雷使绝对风险降低了 6.7%，相对风险降低了 36%（95% CI:24,47%； $p < 0.001$ ），主要与梗死相关动脉闭塞的显著减少有关。这一获益在所有预先设定的亚组分析结果中都一致，包括患者的年龄性别，梗死部位，以及使用的纤溶剂或肝素类型。

CLARITY PCI 亚组分析包括 1,863 名接受 PCI 的 STEMI 患者。与接受安慰剂给药的患者相比（n=930），接受氯吡格雷 300 mg 负荷剂量（LD）给药的患者（n=933）其 PCI 术后心血管死亡、MI 或卒中的发生率显著下降（氯吡格雷预处理组 3.6% vs.安慰剂组 6.2%，OR: 0.54；95% CI: 0.35~0.85； $p=0.008$ ）。与接受安慰剂给药的患者相比，接受氯吡格雷 300mg 负荷剂量给药的患者其 PCI 术后 30 天心血管死亡、MI 或卒中的发生率显著下降（氯吡格雷预处理组 7.5% vs.安慰剂组 12.0%，OR: 0.59；95% CI: 0.43~0.81； $p=0.001$ ）。但是，作为次要终点对 CLARITY 研究的总体人群进行该项复合终点的评估时，无统计学差异。两种治疗之间的大出血发生率或轻度出血发生率未见显著差异（氯吡格雷预处理

组 2.0% vs.安慰剂组 1.9%,  $p>0.99$ )。该分析结果支持在 STEMI 早期使用氯吡格雷负荷剂量给药, 同时支持接受 PCI 的患者使用氯吡格雷常规预治疗的策略。

在 2×2 的析因设计的 COMMIT 试验中, 入选了 45,852 例在 24 小时以内发生疑似心肌梗死的症状, 并有相应的心电图异常(如 ST 抬高, ST 压低或左束支传导阻滞)的患者。患者分别接受氯吡格雷(75mg/日,  $n=22,961$ )或安慰剂( $n=22,891$ ), 同时联合使用阿司匹林(162mg/日)。治疗 28 天或直到患者出院。主要复合终点包括由任何原因引起的死亡和出现再梗, 卒中或死亡的复合终点。患者人群包括 27.8%的女性, 有 58.4%的患者 $\geq 60$ 岁(26% $\geq 70$ 岁), 其中有 54.5%的患者使用纤溶剂。

氯吡格雷降低全因死亡的相对风险 7% ( $p=0.029$ ), 减少再梗、卒中和死亡的复合终点的相对风险达 9% ( $p=0.022$ ), 其绝对风险降低值分别为 0.5%和 0.7%。这一获益在年龄, 性别, 以及使用或不使用纤溶剂间一致, 最早在 24 小时即可观测到。

### **接受 PCI 的急性冠脉综合征患者使用氯吡格雷 600 mg 负荷剂量**

**CURRENT-OASIS-7 (使用氯吡格雷和阿司匹林优化剂量以减少第七组织的复发性事件并评估缺血性综合征的治疗策略)**

该项随机析因性试验包括 25,086 例拟早期接受 PCI 的急性冠脉综合征(ACS)患者。患者接受随机分组, 分别服用双倍剂量(第 1 天 600 mg, 第 2~7 天 150 mg, 随后每天 75 mg)或标准剂量(第 1 天 300 mg, 随后每天 75 mg)的氯吡格雷, 并对高剂量(每天 300~325 mg)与低剂量(每天 75~100 mg)的 ASA 进行比较。24,835 例入组的 ACS 患者接受冠状动脉造影, 有 17,263 例患者接受 PCI。在接受 PCI 治疗的 17,263 例患者中, 与标准剂量相比, 双倍剂量的氯吡格雷使主要终点的发生率降低(3.9% vs 4.5% 校正 HR= 0.86, 95% CI 0.74~0.99,  $p=0.039$ ), 且显著减少支架血栓形成(1.6% vs 2.3%, HR: 0.68; 95% CI: 0.55~0.85;  $p=0.001$ )。双倍剂量氯吡格雷组的大出血较标准剂量氯吡格雷组更为常见(1.6% vs 1.1%, HR=1.41, 95% CI 1.09~1.83,  $p=0.009$ )。在本试验中, 氯吡格雷 600 mg 负荷剂量对年龄 $\geq 75$ 岁和 $<75$ 岁的患者的疗效一致。

### **STEMI 患者在 PCI 术后使用氯吡格雷长期(12 个月)治疗**

**CREDO (氯吡格雷减少观察期间的不良事件)**

该研究是一项随机、双盲、安慰剂对照试验, 在美国和加拿大开展, 旨在评价 PCI 术后使用氯吡格雷长期(12 个月)治疗的获益。有 2,116 名患者接受随机分组, 在 PCI 术前 3~24 小时接受氯吡格雷 300 mg LD ( $n=1,053$ )治疗, 或接受安慰剂( $n=1,063$ )治疗。所有患者还接受阿司匹林 325 mg 给药。随后, 两组所有患者以 75 mg/日剂量接受氯吡格雷治疗, 直至第 28 天。从第 29 天~12 个月, 氯吡格雷组患者以 75 mg/日剂量接受氯吡格雷治疗, 对照组接受安慰剂治疗。整个研究期间, 两组均接受 ASA 给药(81~325 mg/日)。在 1 年时, 发现氯吡格雷组的死亡、MI 或卒中综合风险较安慰剂组显著降低(相对降低 26.9%, 95% CI: 3.9%~44.4%;  $p=0.02$ ; 绝对降低 3%)。第 1 年时, 两种治疗之间的大出血发生率(氯吡格雷组 8.8% vs.安慰剂组 6.7%,  $p=0.07$ )或轻度出血发生率(氯吡格雷组 5.3% vs.安慰剂组 5.6%,  $p=0.84$ )未见显著升高。该研究的主要发现是, 使用氯吡格雷和 ASA 持续治疗至少 1 年会导致主要血栓事件出现统计



学显著性及临床显著性下降。

### 【药理毒理】

#### 药理作用

氯吡格雷是一种血小板聚集抑制剂，选择性地抑制二磷酸腺苷（ADP）与血小板受体的结合及继发的 ADP 介导的糖蛋白 GPIIb/IIIa 复合物的活化，因此可抑制血小板聚集。氯吡格雷必须经生物转化才能抑制血小板的聚集。氯吡格雷还能阻断其它激动剂通过释放 ADP 引起的血小板聚集。氯吡格雷对血小板 ADP 受体的作用是不可逆的，因此暴露于氯吡格雷的血小板的整个生命周期都受到影响，血小板正常功能的恢复速率同血小板的更新一致。

#### 毒理研究

在大鼠和狒狒进行的临床前研究中，最常见的反应为肝脏变化。这些肝脏变化是由于对肝代谢酶影响的结果，给药剂量为人体 75mg/天暴露量的 25 倍。人体接受治疗剂量的氯吡格雷对肝脏代谢酶未见明显影响。大鼠和狒狒经口给予高剂量的氯吡格雷，对胃耐受性有影响（胃炎，胃糜烂和/或呕吐）。

#### 遗传毒性

氯吡格雷体内和体外遗传毒性试验均未见明显异常。

#### 生殖毒性

氯吡格雷对雌性大鼠和雄性大鼠的生育力未见明显影响，未见对大鼠和家兔子代生长发育的明显影响。哺乳大鼠经口给予氯吡格雷可轻微延缓幼仔的发育。药代动力学结果显示氯吡格雷和/或其代谢物从乳汁中排泄，不排除氯吡格雷有直接或间接作用。

#### 致癌性

小鼠经口给予氯吡格雷 78 周，大鼠经口给予氯吡格雷 104 周，剂量达 77mg/kg，未见致癌性，此剂量的血药浓度比人推荐剂量（75mg/天）高 25 倍。

### 【贮藏】

没有特别的贮藏要求。

### 【包装】

双铝泡罩包装，7 片/盒，28 片/盒，90 片/盒

### 【有效期】

36个月。

### 【执行标准】

进口药品注册标准 JX20190112。

### 【批准文号】

进口药品小包装批准文号：国药准字HJ20171237

进口药品大包装批准文号：国药准字HJ20171238

**【上市许可持有人】**

名称：Sanofi Winthrop Industrie

注册地址：82 avenue Raspail, 94250 Gentilly, France

**【生产企业】**

企业名称：Sanofi Winthrop Industrie

生产地址：1 rue de la Vierge, Ambares & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc Cedex,  
France

**【分包装厂】**

名称：赛诺菲（杭州）制药有限公司

Sanofi (Hangzhou) Pharmaceutical Co., Ltd.

地址：杭州市滨江区江陵路325号

**【境内联系人】**

名称：赛诺菲（中国）投资有限公司

注册地址：北京市朝阳区建国路112号7层

邮政编码：100022

产品咨询电话：800（400）-820-8884

网址：[www.sanofi.cn](http://www.sanofi.cn)