

核准日期：2021年9月30日

修订日期：2025年1月14日

2025年6月27日

## 氯吡格雷阿司匹林片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

### 【药品名称】

通用名称：氯吡格雷阿司匹林片

英文名称：Clopidogrel Bisulfate and Aspirin Tablets

汉语拼音：Lübigelei Asipilin Pian

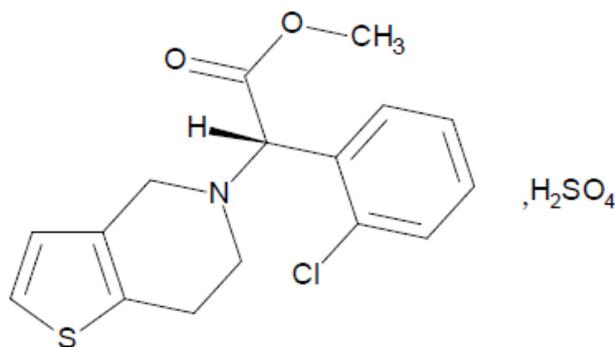
### 【成份】

本品为复方制剂，每片含硫酸氢氯吡格雷75 mg（以氯吡格雷计）与阿司匹林100 mg。

硫酸氢氯吡格雷

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：



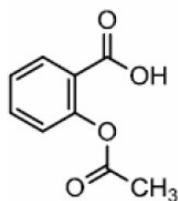
分子式：C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub>S·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

分子量：419.90

阿司匹林

化学名称：2-(乙酰氧基)苯甲酸

化学结构式：



分子式：C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>

分子量：180.16

辅料：硬脂酸、胶态二氧化硅、微晶纤维素、羟丙甲纤维素、聚乙二醇、甲基丙烯酸共聚物、滑石粉、枸橼酸三乙酯、无水乳糖、低取代羟丙纤维素、生育酚、预胶化淀粉、氢化蓖麻油、蔗糖硬脂酸酯、二氧化钛、西甲硅油、巴西棕榈蜡。

### 【性状】

本品为白色至淡黄白色薄膜衣片。

### 【适应症】

氯吡格雷阿司匹林片适用于已经同时使用氯吡格雷和阿司匹林的成人患者，用于动脉粥样硬化血栓形成事件的二级预防。氯吡格雷阿司匹林片是一种复方制剂，在以下情况时，用于氯吡格雷和阿司匹林联合用药的转换治疗：

- 非ST段抬高型急性冠脉综合征（不稳定型心绞痛或非Q波心肌梗死），包括经皮冠状动脉介入治疗后置入支架的患者。
- 使用药物治疗且适于溶栓的ST段抬高型急性心肌梗死患者。

### 【规格】

每片含硫酸氢氯吡格雷75 mg（以氯吡格雷计）与阿司匹林100 mg。

### 【用法用量】

口服，每次一片，每日一次。服用时整片吞下，不要压碎或咀嚼片剂。

对于需要联合使用氯吡格雷75 mg和阿司匹林100 mg治疗的患者，可使用氯吡格雷阿司匹林片作为替代药物。

-在非ST段抬高型急性冠脉综合征（不稳定型心绞痛或非Q波心肌梗死）患者中：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个月后表现出最大效果（参见【临床试验】）。如果停用本品，患者继续使用一种抗血小板药品可能会获益。

-在ST段抬高型心肌梗死患者中：在症状出现后应尽早开始治疗，并至少用药4周。目前还没有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】）。如果停用本品，患者继续使用一种抗血小板药品可能会获益。

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。

### 【不良反应】

使用下列不良反应的频率分级：

非常常见 $\geq 10\%$ ；常见 $\geq 1$ 且 $< 10\%$ ；不常见 $\geq 0.1$ 且 $< 1\%$ ；罕见 $\geq 0.01$ 且 $< 0.1\%$ ；非常罕见 $< 0.01\%$ ；不详（不能根据已有数据估计）。

## 临床试验

### 氯吡格雷：

已在超过44000例患者中对氯吡格雷进行了安全性评价，包括超过12000例接受1年或更长时间治疗的患者，以及超过30000例接受氯吡格雷加阿司匹林治疗的患者。在CAPRIE临床试验中，相较于乙酰水杨酸（阿司匹林）325mg/天，氯吡格雷75mg/天具有良好的耐受性。本研究中，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。在CAPRIE、CURE、CLARITY、COMMIT和ACTIVE-A临床试验中观察到的相关不良反应将在下文讨论。在CURE研究中，超过6200名接受1年或更长时间治疗的患者接受了氯吡格雷联合阿司匹林的安全性评价。

### 出血性疾病：

在CAPRIE临床试验中，氯吡格雷和阿司匹林组的总出血发生率相同（9.3%）。氯吡格雷组和阿司匹林组的重度病例发生率分别为1.4%和1.6%。

在接受氯吡格雷治疗的患者中，胃肠出血发生率为2.0%，需要住院治疗的比例为0.7%。在接受阿司匹林治疗的患者中，相应的发生率分别为2.7%和1.1%。

氯吡格雷组其他出血性疾病的总发生率（7.3%）高于阿司匹林组（6.5%）。但是，两个治疗组重度不良事件的发生率相似（0.6%与0.4%）。报告的最常见事件是紫癜/淤伤和鼻衄。其他较少报告的事件是血肿、血尿和眼部出血（主要是结膜出血）。

氯吡格雷组的颅内出血发生率为0.4%，而阿司匹林组为0.5%。

在CURE临床试验中，氯吡格雷+阿司匹林组的大出血和小出血相较安慰剂+阿司匹林组有所增加（大出血事件发生率分别为3.7%和2.7%，小出血事件发生率分别为5.1%和2.4%）。主要的大出血部位包括胃肠道和动脉穿刺部位。

氯吡格雷+阿司匹林组相较于安慰剂+阿司匹林组危及生命的出血事件发生率增加，但无显著统计学意义（2.2%与1.8%）。两组的致命性出血发生率之间并无差异（两组均为0.2%）。氯吡格雷+阿司匹林组相较于安慰剂+阿司匹林组非危及生命的大出血发生率明显较高（1.6%与1%），两组颅内出血发生率均为0.1%。

氯吡格雷+阿司匹林组的大出血事件发生率与阿司匹林的剂量呈相关性（ $< 100\text{mg}$ : 2.6%； $100-200\text{ mg}$ : 3.5%； $> 200\text{ mg}$ : 4.9%），与安慰剂+阿司匹林组的大出血事件发生率相似（ $< 100\text{ mg}$ : 2.0%； $100-200\text{ mg}$ : 2.3%； $> 200\text{ mg}$ : 4.0%）。

在冠状动脉旁路移植术前5天以上停止治疗的患者在术后7天内没有出现过的大出血事件（氯吡格雷+阿司匹林组4.4%与安慰剂+阿司匹林组5.3%）。在旁路移植术后5天内仍接受治疗的患者中，氯吡格雷+阿司匹林组的事件发生率为9.6%，而安慰剂+阿司匹林组则为6.3%。

表1所示为CURE临床试验中接受氯吡格雷和阿司匹林治疗的患者的总出血发生率。

**表1. CURE临床试验中出血并发症的发生率（患者%）**

事件	氯吡格雷 (+ ASA) <sup>a</sup> (n=6259)	安慰剂 (+ASA) <sup>a</sup> (n=6303)	P 值
大出血 <sup>b</sup>	3.7 <sup>c</sup>	2.7 <sup>d</sup>	0.001
危及生命的出血 致命	2.2 0.2	1.8 0.2	0.13
血红蛋白下降 5g/dL	0.9	0.9	
需要手术干预	0.7	0.7	
出血性卒中	0.1	0.1	
使用强心药	0.5	0.5	
输血 (≥4 个单位)	1.2	1.0	
其他大出血	1.6	1.0	0.005
严重致残	0.4	0.3	
眼内出血伴显著视力丧失	0.05	0.03	
2-3 单位输血	1.3	0.9	
小出血	5.1	2.4	<0.001

a 其他标准治疗可酌情使用。

b 危及生命的和其他大出血。

c 氯吡格雷+阿司匹林组的大出血事件发生率取决于阿司匹林的剂量：<100 mg=2.6%；100-200 mg=3.5%；>200 mg=4.9%

氯吡格雷+阿司匹林组的大出血事件发生率按年龄分类为：<65 岁=2.5%、≥65 且<75 岁 =4.1%、≥75 岁=5.9%

d 安慰剂+阿司匹林组的大出血事件发生率取决于阿司匹林的剂量：<100 mg=2.0%；100- 200 mg=2.3%；>200 mg=4.0%

安慰剂+阿司匹林组中大出血事件发生率按年龄分类为：<65 岁=2.1%、≥65 且<75 岁 =3.1%、≥75 岁=3.6%

导致研究药物停药

在CLARITY临床试验中，各组之间的大出血发生率（定义为颅内出血或伴血红蛋白下降>5g/dL的出血）相似（氯吡格雷+阿司匹林组与安慰剂+阿司匹林组分别为1.3%与1.1%）。这与根据基线特征、溶栓药类型或肝素疗法定义的患者亚组间的结果是一致的。两组间致命性出血（氯吡格雷+阿司匹林组与安慰剂+阿司匹林组分别为0.8%与0.6%）和颅内出血（分别为0.5%与0.7%）的发生率较低且相似。

在COMMIT临床试验中，两组中非脑大出血或脑出血的总发生率较低且相似，如下表2所示。

**表2. COMMIT临床试验中发生出血事件的患者数 (%)**

出血类型	氯吡格雷 (+ ASA) (N = 22961)	安慰剂 (+ ASA) (N = 22891)	p 值
非脑大出血 <sup>a</sup> 或脑出血 <sup>b</sup>	134 (0.6%)	125 (0.5%)	0.59
非脑大出血	82 (0.4%)	73 (0.3%)	0.48
致命	36 (0.2%)	37 (0.2%)	0.90
出血性脑卒中	55 (0.2%)	56 (0.2%)	0.91
致命	39 (0.2%)	41 (0.2%)	0.81
其他非脑出血 (非大出血)	831 (3.6%)	721 (3.1%)	0.005
任何非脑出血	896 (3.9%)	777 (3.4%)	0.004

*a* 大出血定义为导致死亡或需要输血的脑出血或非脑出血。

*b* 非脑大出血或脑出血的相对发生率与年龄无关。按年龄划分的氯吡格雷+ASA 的事件发生率为：<60 岁=0.3%，≥60 岁至<70 岁=0.7%，≥70 岁=0.8%。按年龄划分的安慰剂+ASA 的事件发生率为：<60 岁=0.4%，≥60 岁至<70 岁=0.6%，≥70 岁=0.7%。

在ACTIVE-A临床试验中，氯吡格雷+阿司匹林组的大出血发生率高于安慰剂+阿司匹林组（6.7%与4.3%）。两组中大出血大多源于颅外（氯吡格雷+阿司匹林组为5.3%；安慰剂+阿司匹林组为3.5%），主要发生在胃肠道内（3.5%与1.8%）。氯吡格雷+阿司匹林治疗组相较于安慰剂+阿司匹林组颅内出血事件更多（分别为1.4%与0.8%）。各组间致命性出血发生率和出血性脑卒中（分别为0.8%与0.6%）并无显著统计学差异。

各种血液疾病：

在CAPRIE临床试验中，在接受氯吡格雷治疗的4例患者（0.04%）和阿司匹林治疗的2例患者（0.02%）中观察到重度中性粒细胞减少症（<0.450G/L）。

接受氯吡格雷治疗的9599例患者中有两例患者，接受阿司匹林治疗的9586例患者中无任何患者的中性粒细胞计数为零。虽然接受氯吡格雷时出现骨髓中毒性的风险似乎很低，但当接受氯吡格雷的患者出现发热或其他感染体征时，应考虑这种可能性。

接受氯吡格雷治疗的患者中出现一例再生障碍性贫血。

氯吡格雷组重度血小板减少症（<80G/L）的发生率为0.2%，阿司匹林组为0.1%；报告了非常罕见的血小板计数≤30G/L的病例。

在CURE和CLARITY临床试验中，两组中血小板减少症或中性粒细胞减少症的患者人数相似。

从CAPRIE、CURE、CLARITY、COMMIT和ACTIVE-A临床研究中收集到的其他临床相关药物不良反应（发生率<0.1%）以及所有相关的严重不良反应（发生率<0.1%）如下所示。

使用下列不良反应的频率分级：

非常常见≥10%；常见≥1%且<10%；不常见≥0.1%且<1%；罕见≥0.01%且<0.1%；非常罕见<0.01%；未知（无法根据已有数据估计）。

白细胞和网状内皮系统异常

- 不常见：白细胞减少症、中性粒细胞减少、嗜酸性粒细胞增多

中枢及外周神经系统异常

- 不常见：头痛、头晕、感觉异常
- 罕见：眩晕

血小板，出血和凝血功能障碍

- 不常见：出血时间增加、血小板减少

胃肠系统异常

- 常见：消化不良、腹部疼痛、腹泻
- 不常见：恶心、胃炎、胃肠胀气、便秘、呕吐、胃溃疡、十二指肠溃疡

皮肤及其附件疾病：

- 不常见：皮疹、瘙痒

临床研究期间单用氯吡格雷、单用阿司匹林或氯吡格雷和阿司匹林联合用药后发生的不良反应及上市后自发报告的不良反应汇总见下表。不良反应的发生率定义为：常见（≥1/100且<1/10）；不常见（≥1/1,000且<1/100）；罕见（≥1/10,000且<1/1,000）；非常罕见（<1/10,000）和未知（无法根据已有数据估计）。每个系统器官分类中，不良反应按照严重程度递减的顺序排列。

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，嗜酸性粒细胞增多症	中性粒细胞减少症，包括严重中性粒细胞减少症	血栓性血小板减少性紫癜（TTP）、骨髓功能衰竭*、再生障碍性贫血、全血细胞减少症、粒细胞减少症、两系血细胞减少症*、粒细胞缺乏症、重度血小板减少症、获得性血友病A型、贫血、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（G6PD）缺乏症患者的溶血性贫血*

系统器官分类	常见	不常见	罕见	非常罕见，未知
心脏异常				在乙酰水杨酸*或氯吡格雷**引起超敏反应的情况下出现过敏性冠状动脉痉挛综合征（血管痉挛性过敏性心绞痛/过敏性心肌梗死）
免疫系统异常				过敏性休克*、血清病、过敏反应、与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）的药物性超敏反应**、胰岛素自身免疫综合征（可导致重度低血糖），尤其是在 HLA DRA4 亚型患者中（在日本人群中更常见）**、食物过敏的过敏症状加重*
代谢和营养异常				低血糖*、痛风*
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，尤其是在老年患者中）、头痛、感觉异常、头晕		味觉紊乱、味觉丧失
眼部异常		眼出血（结膜，视网膜）		
耳及迷路异常			眩晕	听力损失*或耳鸣*
血管异常	血肿			严重出血、手术创面出血、血管炎（包括过敏性紫癜*）、低血压
呼吸系统、胸及纵膈异常				呼吸道出血（咯血、肺出血）、支气管痉挛、间质性肺炎、长期使用和在乙酰水杨酸引起超敏反应的情况下发生的非心源性肺水肿*、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、胃肠胀气	腹膜后出血	致命的胃肠及腹膜后出血、胰腺炎。上消化道疾病（食管炎、食管溃疡形成、穿孔、糜烂性胃炎、糜烂性十二指肠炎；胃十二指肠溃疡/穿孔）*；下消化道疾病（小肠[空肠和回肠]和大肠[结肠和直肠]溃疡、结肠炎和肠穿孔）*；上消化道症状*，如胃痛；这些阿司匹林相关胃肠系统反应可能与出血相关或不相关，可能在乙酰水杨酸的任何剂量下发生，可能在有或无警告症状或既往严重胃肠系统疾病史的患者中发生*。结肠炎（包括溃疡性结肠炎或淋巴细胞性结肠炎）、口腔粘膜炎症、乙酰水杨酸引起超敏反应情况下的急性胰腺炎*

系统器官分类	常见	不常见	罕见	非常罕见，未知
肝胆系统疾病				急性肝衰竭、肝功能损伤（主要是肝细胞）*、肝炎、肝酶升高*、肝功能检查异常、慢性肝炎*
皮肤和皮下组织异常	淤伤	皮疹，瘙痒，皮肤出血（紫癜）		大疱性皮炎（中毒性表皮坏死松解症、Stevens Johnson 综合征、多形红斑、急性泛发性脓疱病（AGEP））、血管性水肿、药物引发的超敏反应综合征、伴嗜酸细胞增多和全身症状的药疹（DRESS）、红斑性皮疹或剥脱性皮炎、荨麻疹、湿疹、扁平苔藓、固定性皮疹*
生殖系统和乳腺异常			男性乳腺发育	
各种肌肉骨骼及结缔组织异常				肌肉骨骼出血（关节血肿）、关节炎、关节痛、肌痛
肾脏和泌尿系统异常		血尿		肾衰竭*、急性肾功能损伤（尤其是存在肾功能损伤、心脏失代偿、肾病综合征或合并使用利尿药治疗的患者）*、肾小球疾病，包括肾小球肾炎、血肌酐升高
全身性疾病及给药部位反应	穿刺部位出血			发热、水肿*
检查		出血时间延长，中性粒细胞减少，血小板减少		

\*阿司匹林已发表信息中报告的频率为“未知”的信息

\*\*与氯吡格雷相关信息的频率为“未知”的信息

### 【禁忌】

由于药品中同时存在两种药物成分（氯吡格雷和阿司匹林），以下情况下禁忌使用：

- 对任一活性物质或任何辅料有超敏反应。
- 活动性病理性出血，如消化性溃疡或颅内出血。
- 对非甾体抗炎药（NSAID）具有超敏反应，以及存在哮喘、鼻炎和鼻息肉症状。患有肥大细胞增多症且正在使用乙酰水杨酸的患者可能导致重度超敏反应（包括伴潮红、低血压、心动过速和呕吐的循环性休克）。

- 重度肝功能损伤。
- 严重肾功能损伤（ $\text{CrCL} < 30 \text{ mL/min}$ ）。
- 妊娠晚期（见【妊娠及哺乳期妇女用药】）。

## 【注意事项】

### 出血及血液学异常

由于存在出血和血液学不良影响的风险，若在治疗过程中出现可疑出血的临床症状时，应立即考虑血细胞计数测定和/或其他适当的检查。不建议氯吡格雷阿司匹林片和华法林等口服抗凝药联合用药，因为这可能会增加出血强度。

作为双重抗血小板药物，氯吡格雷阿司匹林片应慎用于可能因创伤、手术或其他病理状况导致出血风险增加的患者，以及接受其他NSAIDs（包括Cox-2抑制剂）、肝素、糖蛋白IIb/IIIa抑制剂、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRIs）或CYP2C19强效诱导剂、溶栓药或与出血风险有关的其他药物（如己酮可可碱）治疗的患者。应仔细观察患者是否有任何出血迹象，包括隐性出血，尤其是在治疗的最初几周和/或心脏介入术或外科手术后。

告知患者在使用氯吡格雷阿司匹林片时，止血时间可能需要比平时更长，有出血倾向（尤其是胃肠道和眼内）的患者应慎用，所有使用氯吡格雷阿司匹林片的患者应向医生报告任何异常出血情况（部位或出血时间）。在计划进行任何手术和使用任何新药之前，患者应告知医生其正在使用氯吡格雷阿司匹林片。在考虑进行择期手术时，应考虑是否需要双联抗血小板治疗，并考虑使用单一抗血小板药物。如果患者必须暂停抗血小板治疗，应在手术前5-7天停用氯吡格雷阿司匹林片。

### 近期短暂性脑缺血发作或脑卒中

在近期有短暂性脑缺血发作或高危缺血性脑卒中的患者中，氯吡格雷和阿司匹林联合用药已经被证实会增加大出血的几率。因此，应谨慎使用氯吡格雷和阿司匹林，除非联合用药被证明是获益的。

### 血栓性血小板减少性紫癜（TTP）

使用氯吡格雷后，有时在短时间用药后，有罕见病例报告出现血栓性血小板减少性紫癜（TTP）。其特征为血小板减少、微血管病变性溶血性贫血，伴有神经系统异常、肾功能损害或发热等表现。TTP是一种潜在致命疾病，需要立即治疗，包括进行血浆置换。

### 获得性血友病

有使用氯吡格雷后出现获得性血友病的报告。一旦确认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。已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：在CYP2C19慢代谢型患者中，服用推荐剂量的氯吡格雷其活性代谢物的血药浓度相对偏低，其抗血小板的作用降低。患有急性冠脉综合征或正在接受推荐剂量氯吡格雷的经皮冠状动脉介入治疗的CYP2C19代谢不良者可能比代谢正常的患者具有更高的心血管事件发生率。

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药物水平。药物相互作用的临床相关意义尚不能确定。作为预防措施，不鼓励合并使用强效或中效CYP2C19抑制剂。使用诱导CYP2C19活性的药物预期会导致氯吡格雷活性代谢物的药物水平升高，并且可能增加出血风险。作为预防措施，本品不应与强效CYP2C19诱导剂联合使用。

### **CYP2C8底物**

氯吡格雷和主要由CYP2C8代谢清除的药物应谨慎联合使用（见【药物相互作用】）。

### **与噻吩并吡啶之间的交叉过敏反应**

因为已有噻吩并吡啶之间发生交叉反应的报道，应评价患者对噻吩并吡啶（如噻氯匹定、普拉格雷）的超敏反应。噻吩并吡啶可引起轻度至重度过敏反应，如皮疹、血管性水肿或血液学不良反应，如血小板减少症和中性粒细胞减少症。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不同不良反应的风险可能增加。建议监测已知对噻吩并吡啶过敏患者的超敏反应。

### **肾功能损伤**

氯吡格雷阿司匹林片禁用于重度肾功能损伤患者。对于轻中度肾功能损害患者的治疗经验有限。因此，这些患者应慎用氯吡格雷阿司匹林片。

### **肝功能损伤**

氯吡格雷阿司匹林片禁用于重度肝功能损伤患者。对于中度肝功能损害患者的治疗经验有限，可能会增加出血风险。因此，这些患者应慎用氯吡格雷阿司匹林片。

### **由于含有阿司匹林，在以下情况中需要谨慎用药**

- 伴有哮喘或过敏性疾病史的患者，因为阿司匹林会增加超敏反应的风险。

- 伴有痛风患者，因为低剂量阿司匹林会增加尿酸盐浓度。
- 阿司匹林和雷尔氏综合征之间可能存在联系。雷尔氏综合征是一种非常罕见的疾病，可能具有致死性。
- 由于存在溶血风险，对葡萄糖6磷酸脱氢酶（G6PD）缺乏的患者必须在严密的医学监督下使用氯吡格雷阿司匹林片。
- 酒精可能会增加使用阿司匹林时对胃肠道损伤的风险。因此，对于使用阿司匹林的患者应谨慎饮酒。应告知患者使用氯吡格雷阿司匹林片时，饮酒尤其是长期或大量饮酒有胃肠道损伤出血的风险。
- 应避免联合使用左甲状腺素和水杨酸盐类药物，特别是剂量大于2.0 g/d时。

### 消化道（GI）

因为可能由胃溃疡导致胃出血，伴消化性溃疡或胃十二指肠出血史或轻微上消化道症状的患者应慎用氯吡格雷阿司匹林片。此类患者可能发生消化道不良反应，包括胃痛、胃灼热、恶心、呕吐和胃肠道出血。轻微胃肠道症状（如消化不良）较为常见，可在治疗期间任何时间发生。医师应对胃肠道溃疡和出血的体征保持警惕，即使之前没有消化道症状。应告知患者消化道不良反应的症状和体征，以及出现这些情况时应采取的措施。

在联合使用尼可地尔和NSAIDs（包括阿司匹林和赖氨匹林）的患者中，出现严重并发症（如胃肠溃疡、穿孔和出血）的风险增加。

### 谨慎给药（下列患者应慎用本品）

- 持续性高血压患者，出血风险可能增加。
- 老年患者，出血风险可能增加。
- 低体重患者，出血风险可能增加。

### 辅料

本品含有乳糖，患有半乳糖不耐受、Lapp乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良等罕见遗传性疾病的患者不应使用本品。

本品还含有氢化蓖麻油，该辅料可能导致胃部不适和腹泻。

### 【妊娠及哺乳期妇女用药】

#### 妊娠期

没有关于妊娠期间氯吡格雷阿司匹林片暴露的临床数据。除非孕妇的临床状况需要氯吡格雷与阿司匹林联合治疗，否则在妊娠早期（前三个月）和中期（第四至六月）不应使用氯吡格雷阿司匹林片。由于含有阿司匹林，在妊娠晚期（最后三个月）应禁用氯吡格雷阿司匹林片。

氯吡格雷：

在大鼠和兔中分别进行了剂量高达每日500mg/kg和每日300mg/kg的生殖研究，未发现因氯吡格雷导致的生育力受损或胎仔伤害的证据。然而，对妊娠期妇女没有进行充分和严格对照的研究。

阿司匹林：

小剂量（≤100 mg/天）：

临床研究表明，对产科应限制使用，≤100 mg/天的剂量可能是安全的，但需要专门的监测。

剂量为100-500 mg/天：

关于使用100mg/天以上至最多500mg/天剂量的临床经验不足。因此，以下关于500mg/天及以上剂量的建议也适用于该剂量范围。

剂量为≥500 mg/天：

抑制前列腺素合成可能对妊娠和/或胚胎/胎儿发育有不良影响。流行病学研究数据表明，妊娠早期使用前列腺素合成抑制剂后，流产以及胎儿心脏畸形、腹裂风险增加。心血管畸形绝对风险从小于1%增加至最高约1.5%。该风险随着剂量和治疗时间增加而增加。动物研究表明给予前列腺素合成抑制剂会导致生殖毒性。直到闭经第24周（妊娠第5个月），除非明确需要，否则不应给予阿司匹林。如果尝试怀孕或者直到闭经第24周（妊娠第5个月）的女性使用阿司匹林，则剂量应尽可能低，治疗持续时间应尽可能短。

从妊娠第6个月开始，所有前列腺素合成抑制剂都可能导致以下情况：

- 胎儿：
  - 心肺毒性（动脉导管早闭和肺动脉高压）；
  - 肾功能不全，可能进展为肾衰伴羊水过少；
- 妊娠结束时，母亲与新生儿：
  - 出血时间可能延长，并且即使剂量非常小，也可能发生抗血小板聚集效应；
  - 抑制子宫收缩，导致分娩延迟或产程延长。

### 哺乳期

对大鼠的研究表明，氯吡格雷和/或其代谢物会经乳汁排泄。尚不清楚氯吡格雷是否会经人乳汁排泄。已知阿司匹林在人乳汁中的排泄量有限。氯吡格雷联合阿司匹林治疗期间，应停止哺乳。

### 生育力

目前尚无氯吡格雷联合阿司匹林的生育数据。在动物实验中未观察到氯吡格雷会改变生育力。

对于乙酰水杨酸剂量>500 mg/d：

有证据表明，抑制环氧合酶/前列腺素合成的药物可能通过影响排卵而导致女性生育力受损。这种影响在停止治疗后是可逆的。

### 【儿童用药】

尚未确立本品在18岁以下儿童和青少年中使用的安全性和有效性。不建议在该人群中使用本品。

### 【老年用药】

对于老年患者无需剂量调整。

由于老年人的造血、肾功能、肝功能等生理功能趋向下降，体重趋向减轻，更易发生出血性疾病等药物不良反应。因此，对于老年人应谨慎用药，并监测其身体状况。

### 【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，出血风险增加。与出血风险相关的药物合并给药时应谨慎。

**尼可地尔：**在联合使用尼可地尔和NSAIDs（包括阿司匹林和赖氨匹林）的患者中，出现严重并发症（如胃肠道溃疡、穿孔和出血）的风险增加。

**溶栓药物：**评估急性心肌梗死患者联合使用氯吡格雷、溶栓药物和肝素的安全性时发现，氯吡格雷、阿司匹林分别与溶栓药物和肝素联合使用时，发生具有临床意义的出血率是相似的。氯吡格雷阿司匹林片与溶栓药物联合使用的安全性尚未正式确立，应谨慎给药。

**肝素：**在健康受试者进行的一项临床研究中，使用氯吡格雷时无需调整肝素剂量，不改变肝素对凝血的作用。联合使用肝素不影响氯吡格雷对血小板聚集的抑制作用。由于氯吡格雷阿司匹林片和肝素之间可能存在的药效学相互作用，应谨慎联合使用。

**口服抗凝剂：**由于可能增加出血强度，不推荐联合使用华法林与氯吡格雷阿司匹林片。

**糖蛋白IIb/IIIa抑制剂：**由于氯吡格雷阿司匹林片与糖蛋白IIb/IIIa抑制剂之间可能存在的药效学相互作用，应谨慎使用。

**非甾体类抗炎药（NSAIDs）：**在一项健康志愿者进行的临床研究中，氯吡格雷和萘普生的联合使用增加隐性胃肠道出血。因此，不推荐联合使用包括Cox-2抑制剂在内的NSAIDs。

选择性5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRIs）（马来酸氟伏沙明、盐酸舍曲林等）：由于SSRIs影响血小板激活并增加出血风险，因此应谨慎联合使用SSRI和氯吡格雷。

### 与氯吡格雷的其他合并治疗：

#### CYP2C19诱导剂

由于CYP2C19将部分氯吡格雷代谢为其活性代谢物，因此预期使用诱导该酶活性的药物会导致氯吡格雷活性代谢物的药物水平升高。

利福平强效诱导CYP2C19，导致氯吡格雷活性代谢物的水平和血小板抑制水平升高，很可能增加出血风险。作为预防措施，不鼓励联合使用强效CYP2C19诱导剂（见【注意事项】）。

#### CYP2C19抑制剂

由于CYP2C19将部分氯吡格雷代谢为其活性代谢物，因此预期使用抑制该酶活性的药物会降低氯吡格雷活性代谢物的药物水平。尚不清楚该相互作用的临床相关性。不鼓励联合使用强效或中等CYP2C19抑制剂（如奥美拉唑）（见【注意事项】。如果需要联合使用质子泵抑制剂和氯吡格雷，则可考虑使用CYP2C19抑制活性较低的药物（例如，如泮托拉唑）。

#### 质子泵抑制剂（PPI）

在一项交叉临床研究中，氯吡格雷单独给药（300mg负荷量，后续75mg/天），以及联合奥美拉唑（80mg，与氯吡格雷同时给药）给药5天。当联合使用氯吡格雷和奥美拉唑时，氯吡格雷活性代谢物的暴露量减少了45%（第1天）和40%（第5天）。当联合使用氯吡格雷和奥美拉唑时，具有5 $\mu$ M ADP的血小板聚集（IPA）的平均抑制率减少了39%（24小时）和21%（第5天）。

在第二项药物相互作用研究中，奥美拉唑80mg与氯吡格雷标准方案相隔12小时进行给药，其结果与同时给药相似，表明氯吡格雷和奥美拉唑在不同时间给药不会阻止它们的相互作用，这种相互作用可能是由奥美拉唑对CYP2C19的抑制作用引起的。

在第三项药物相互作用研究中，奥美拉唑80mg与更高剂量的氯吡格雷给药方案（600mg负荷量，后续150mg/天）联合用药时，观察到的药物相互作用程度与在其他奥美拉唑药物相互作用研究中观察到的相似。但是，其活性代谢物形成和血小板聚集与标准剂量方案中氯吡格雷单独给药时的水平相同。

在一项交叉临床研究中，健康受试者单独给予氯吡格雷（300mg负荷量，后续75mg/天），以及联合泮托拉唑（80mg，与氯吡格雷同时给药）给药5天。当联合使用氯吡格雷和泮托拉唑时，氯吡格雷活性代谢物的暴露量减少了20%（第1天）和14%（第5天）。当联合使用氯吡格雷和泮托拉唑时，血小板聚集的平均抑制率减少了15%（24小时）和11%（第5天）。这些结果表明氯吡格雷可以与泮托拉唑联合给药。

CURRENT临床试验比较了氯吡格雷的2种给药方案（600mg负荷量，然后150mg/天，持续6天，后续75mg/天，持续最长30天；300mg负荷量，后续75mg/天，持续最长30天）。根据随机分组和出院时的PPI（主要是奥美拉唑和泮托拉唑）的使用情况进行了一项亚组分析（n=18432），结果证明在主要终点（心血管死亡、心肌梗死或脑卒中）或任何次要终点（包括支架血栓形成）方面，氯吡格雷和PPI使用之间无药物相互作用。

已对氯吡格雷和其他药物进行的临床研究，以研究药效学和药代动力学相互作用的可能性。氯吡格雷联合阿替洛尔、硝苯地平或阿替洛尔和硝苯地平给药时，未观察到具有临床意义的药效学相互作用。此外，氯吡格雷的药效学活性并未受到苯巴比妥或雌激素联合给药的显著影响。

氯吡格雷联合给药并未改变地高辛或茶碱的药代动力学。制酸剂不会改变氯吡格雷的吸收程度。

尽管氯吡格雷75mg/天给药并未改变长期接受华法林治疗的患者体内S-华法林（CYP2C9底物）的药代动力学或INR，但由于氯吡格雷和华法林对止血有单独的作用，因此联合给药会增加出血风险。然而，在体外高浓度下，氯吡格雷会抑制CYP2C9。氯吡格雷不太可能干扰苯妥英（钠）、甲苯磺丁脲和NSAIDs等由细胞色素P450 2C9代谢的药物本身的代谢。CAPRIE研究资料表明，苯妥英（钠）和甲苯磺丁脲可安全地与氯吡格雷联合给药。

**CYP2C8底物药物：**已经证明，氯吡格雷可增加健康受试者中瑞格列奈的体内暴露量。体外研究表明，瑞格列奈暴露的增加是由于氯吡格雷的葡糖苷酸代谢物抑制CYP2C8。由于存在血浆浓度升高的风险，氯吡格雷和主要由CYP2C8代谢清除的药物（如瑞格列奈、紫杉醇）应谨慎联合使用。

**瑞舒伐他汀：**75 mg氯吡格雷重复给药后，已证明氯吡格雷可以使患者的瑞舒伐他汀暴露量增加1.4倍（AUC），但对C<sub>max</sub>无影响。

**增强抗逆转录病毒治疗（ART）：**接受增强抗逆转录病毒治疗（ART）的HIV患者发生血管事件的风险较高。

在接受利托那韦或考比司他增强ART治疗的HIV患者中，血小板抑制显著降低。尽管尚不确定这些结果的临床意义，但已有接受利托那韦增强ART治疗的HIV感染患者的自发报告，这些患者采用氯吡格雷负荷量治疗方案，发生了去阻塞后再阻塞事件或发生了血栓事件。合并使用氯吡格雷和利托那韦可降低平均血小板抑制作用。因此，不鼓励氯吡格雷与增强ART治疗合并使用。

与阿司匹林的其他合并治疗：

已报告阿司匹林与以下产品的药物相互作用：

促尿酸排泄药（苯溴马隆、丙磺舒、磺吡酮）：由于阿司匹林可通过竞争性抑制尿酸的排泄，从而抑制促尿酸排泄药物的作用，因此务必谨慎使用。

甲氨蝶呤：当高于20mg/周剂量的甲氨蝶呤与氯吡格雷阿司匹林片联用时应谨慎，因为其会抑制甲氨蝶呤的肾脏清除率，从而导致骨髓毒性。

安乃近：安乃近在联合使用时可能会降低阿司匹林对血小板聚集的影响。因此，在为保护心脏而使用低剂量阿司匹林的患者中，应慎用这种药物组合。

布洛芬：布洛芬可能抑制小剂量阿司匹林对血小板的聚集作用。由于这些数据的局限性以及体外数据外推至临床情况的不确定性，提示尚不能对常规使用布洛芬做出确切的结论，且偶尔使用布洛芬很可能不会产生临床相关影响。

碳酸酐酶抑制剂（乙酰唑胺等）：当水杨酸盐类（如阿司匹林）和乙酰唑胺联合给药时，由于发生代谢性酸中毒的风险增加，建议谨慎使用。

水痘疫苗：建议不要在接种水痘疫苗后的6周内给予水杨酸盐类。在水痘感染期间使用水杨酸盐类之后，出现了雷尔氏综合征病例（见【注意事项】）。

左旋甲状腺素：水杨酸盐类，特别是水杨酸盐类剂量大于2.0g/d时，可能抑制甲状腺激素与载体蛋白的结合，从而导致游离甲状腺激素最初短暂增加，随后总甲状腺激素水平整体下降。应监测甲状腺激素水平。（见【注意事项】）

丙戊酸：水杨酸盐类和丙戊酸联合用药可能导致丙戊酸蛋白结合减少，丙戊酸代谢受到抑制，从而导致血清总丙戊酸和游离丙戊酸水平升高。

替诺福韦：富马酸替诺福韦二吡呋酯与NSAIDs联合给药可能会增加肾脏衰竭的风险。

与阿司匹林的其他药物相互作用：更高（抗炎）剂量的阿司匹林与以下产品的药物相互作用：血管紧张素转化酶（ACE）抑制剂、乙酰唑胺、抗惊厥药（苯妥英（钠）和丙戊酸）， $\beta$ 受体阻滞剂、利尿药和口服降血糖药物。

酒精：使用阿司匹林时，酒精可能会增加胃肠损伤的风险。因此，使用阿司匹林的患者应谨慎饮酒（见【注意事项】）。

氯吡格雷和阿司匹林的其他药物相互作用：

除了上述特定药物相互作用研究之外，超过30000名患者的大规模临床研究使用氯吡格雷和阿司匹林（低于或等于325mg的维持剂量）联合用药，同时还接受多种药物治疗，包括利尿药、 $\beta$ 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制药、钙拮抗剂、降脂药、冠脉扩张剂、降糖药（包括胰岛素）、抗癫痫药、GPIIb/IIIa拮抗剂和激素替代疗法，没有发现具有临床意义的不良相互作用。

与其他口服P2Y<sub>12</sub>抑制剂，与阿片受体激动剂联合给药有可能延迟和减少氯吡格雷的吸收，推测可能是由于胃排空减慢导致。尚不清楚其临床相关性。急性冠状动脉综合征需同时使用吗啡或其他阿片类激动剂时，需考虑使用注射用抗血小板药物。

### 【药物过量】

氯吡格雷：氯吡格雷用药过量可能会延长出血时间，并继发出血并发症。

氯吡格雷：如果观察到出血，则应考虑采取适当治疗。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。

阿司匹林：以下症状与中度阿司匹林中毒相关：头晕、头痛、耳鸣、意识混乱和胃肠道症状（恶心、呕吐和胃痛）。

严重中毒时，酸碱平衡将发生严重紊乱。初始过度换气可导致呼吸性碱中毒。随后，因对呼吸中枢的抑制作用而出现呼吸性酸中毒。另外，水杨酸盐还可导致代谢性酸中毒。鉴于儿童、婴幼儿经常仅在中毒晚期出现症状，此时往往已到达酸中毒阶段。

还可能出现以下症状：体温升高和出汗，导致脱水、不安、抽搐、幻觉和低血糖。神经系统抑制会导致昏迷、心血管性虚脱和呼吸停止。乙酰水杨酸的致死剂量为25-30g。血浆水杨酸盐浓度超过300 mg/L（1.67 mmol/L）提示中毒。

水杨酸盐用药过量，特别是幼儿，可能导致严重低血糖和潜在致命的中毒。

急性和慢性乙酰水杨用药过量可导致非心源性肺水肿。

阿司匹林：如果已摄入中毒剂量，则必须住院。中度中毒时，可尝试催吐；如果失败，则建议洗胃。然后，给予活性炭（吸附剂）和硫酸钠（泻药）。在监测尿液酸碱度的同时，碱化尿液（250mmol碳酸氢钠，持续3小时）。血液透析是重度中毒的首选治疗方法。根据症状，治疗其他中毒体征。

### 【临床药理】

#### 药效学

按氯吡格雷75mg/天重复给药，从第1天起就对ADP诱导的血小板聚集产生了实质性的抑制作用；这种作用逐渐增强，并在第3天到第7天之间达到稳态。在稳定状态下，75 mg/天剂量给药观察到的平均抑制水平在40%-60%之间。一般在终止治疗5天内，血

小板聚集和出血时间逐渐恢复至基线值。

乙酰水杨酸通过不可逆地抑制前列腺素环氧合酶来抑制血小板聚集，从而抑制血栓素A<sub>2</sub>（血小板聚集和血管收缩的诱导剂）的生成。这种作用可在血小板的整个生命周期持续。

实验数据表明，合并给药时，布洛芬可能会抑制低剂量阿司匹林对血小板聚集的影响。在一项研究中，当在速释阿司匹林（81mg）给药前8小时内或给药后30分钟内接受布洛芬400mg单次给药时，阿司匹林对血栓素形成或血小板聚集的影响降低。然而，这些数据的局限性以及体外数据外推至临床情况的不确定性表明，定期使用布洛芬无法得出明确结论，偶尔使用布洛芬也不太可能产生有临床意义的影响。

## 药代动力学

### 吸收

在两项中国健康受试者中进行的生物等效性研究（BEQ12841和BEQ16000）中，评估了本品复方制剂氯吡格雷阿司匹林片及单方制剂氯吡格雷片、阿司匹林肠溶片（两单方制剂同时服用）交叉给药后的生物等效性，以及氯吡格雷、氯吡格雷酸、阿司匹林和水杨酸在中国健康受试者中的药代动力学特征（空腹和餐后）。药代动力学结果总结见下表。

研究编号 状态	分析物	制剂	中位值 (最大值, 最小值)	平均值±标准差			
			T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
BEQ12841 空腹	氯吡格雷	复方 <sup>1</sup>	0.50 (0.17-3.05)	2.39 ± 3.94	2.81 ± 4.65	3.02 ± 4.84	4.94 ± 1.97
		单方 <sup>2</sup>	0.75 (0.17-12.00)	2.13 ± 3.61	2.98 ± 4.91	3.24 ± 5.31	5.88 ± 2.96
	氯吡格雷酸	复方 <sup>1</sup>	0.75 (0.33-4.00)	3620 ± 1290	8520 ± 2360	9280 ± 2510	9.07 ± 2.14
		单方 <sup>2</sup>	0.75 (0.33-3.02)	3300 ± 1120	8300 ± 2250	9210 ± 2460	9.85 ± 2.70
	阿司匹林	复方 <sup>1</sup>	5.00 (3.00-12.00)	790 ± 504	967 ± 402	1020 ± 397	0.455 ± 0.165
		单方 <sup>3</sup>	5.50 (2.00-12.00)	688 ± 438	901 ± 395	986 ± 386	0.471 ± 0.312

研究编号 状态	分析物	制剂	中位值 (最大值, 最小值)	平均值±标准差			
			T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
	水杨酸	复方 <sup>1</sup>	6.50 (3.00-12.02)	4260 ± 1480	21400 ± 7070	22600 ± 7440	2.32 ± 0.980
		单方 <sup>3</sup>	6.50 (2.00-16.00)	4220 ± 1430	21100 ± 7080	22700 ± 6970	2.29 ± 0.809
BEQ16000 餐后	氯吡格雷	复方 <sup>1</sup>	1.50 (0.50-5.00)	4.97 ± 3.00	9.81 ± 5.95	10.00 ± 6.13	7.77 ± 2.25
		单方 <sup>2</sup>	2.00 (0.25-5.00)	4.67 ± 2.89	10.40 ± 6.49	10.60 ± 6.69	7.82 ± 2.48
	氯吡格雷酸	复方 <sup>1</sup>	1.50 (0.50-5.00)	2850 ± 876	9280 ± 1890	10300 ± 2210	8.96 ± 2.35
		单方 <sup>2</sup>	1.50 (0.50-5.00)	2570 ± 859	9120 ± 1910	10200 ± 2260	9.03 ± 2.43
	阿司匹林	复方 <sup>1</sup>	6.50 (3.00-16.00)	693 ± 334	939 ± 273	965 ± 262	0.510 ± 0.186
		单方 <sup>3</sup>	6.50 (2.00-12.00)	697 ± 340	923 ± 300	931 ± 278	0.513 ± 0.180
	水杨酸	复方 <sup>1</sup>	8.00 (4.00-16.02)	4010 ± 1080	20000 ± 5590	20500 ± 5410	2.55 ± 0.864
		单方 <sup>3</sup>	7.00 (2.00-16.02)	4400 ± 1060	20900 ± 5830	22000 ± 6180	2.45 ± 0.731

<sup>1</sup> 复方为受试制剂：含75mg氯吡格雷和100mg肠溶阿司匹林的复方片剂

<sup>2</sup> 单方氯吡格雷片为参比制剂：波立维®75mg片剂

<sup>3</sup> 单方阿司匹林肠溶片为参比制剂：拜阿司匹灵® 100mg片剂(肠溶片)

在上述研究中，健康受试者在空腹和餐后条件下服用本品氯吡格雷阿司匹林片（含氯吡格雷75 mg和阿司匹林100 mg）与独立市售片（氯吡格雷片和阿司匹林肠溶片同时服用）二者具有生物等效性。

### 分布

氯吡格雷：氯吡格雷和主要循环（非活性）代谢物在体外与人血浆蛋白发生可逆结合（分别为98%和94%）。体外研究发现，在较宽的浓度范围内，结合不会达到饱和。

阿司匹林：阿司匹林和水杨酸均和血浆蛋白紧密结合并迅速分布于全身。水杨酸能进入乳汁和穿过胎盘。

## 代谢与消除

氯吡格雷：氯吡格雷经肝脏大量代谢。在体外和体内，氯吡格雷通过两条主要代谢途径进行代谢：一条途径由酯酶介导，通过水解作用代谢为无活性的羧酸衍生物（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。活性代谢物主要由CYP2C19形成，其他几种CYP酶（包括CYP1A2、CYP2B6和CYP3A4）也参与活性代谢物的形成。体外分离的活性硫醇代谢物快速且不可逆地与血小板受体结合，从而抑制血小板聚集。

单次给予300 mg氯吡格雷负荷量后，活性代谢物的 $C_{max}$ 是75 mg维持剂量给药4天后 $C_{max}$ 的二倍。 $C_{max}$ 约在给药后30至60分钟出现。

口服 $^{14}C$ 标记的氯吡格雷以后，在给药后120小时间隔内约50%由尿液排出，约46%由粪便排出。氯吡格雷75 mg单剂量口服给药后，氯吡格雷的消除半衰期约为6小时。单次和重复给药后，主要循环（非活性）代谢物的消除半衰期为8小时。

阿司匹林：阿司匹林迅速降解为主要代谢产物水杨酸。水杨酸主要经肝脏代谢，代谢物为水杨酰尿酸、水杨酚葡萄糖苷酸、水杨酰葡萄糖苷酸、龙胆酸、龙胆尿酸。

由于肝酶代谢能力有限，水杨酸的清除为剂量依赖性。因此清除半衰期可从低剂量的2-3小时到高剂量的15小时。水杨酸及其代谢产物主要从肾脏排泄。

## 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。

### 肝功能损伤人群

重度肝功能损伤患者持续10天每天接受75 mg氯吡格雷重复给药后，对ADP诱导的血小板聚集的抑制作用与在健康受试者中的观察结果相似。两组中平均出血时间延长程度也相似。

### 肾功能损伤

重度肾功能损伤患者（肌酐清除率为5-15 mL/min）每天接受75 mg氯吡格雷重复给药后，对ADP诱导的血小板聚集的抑制作用低于（25%）每天使用75mg氯吡格雷的健康受试者；但出血时间的延长情况与之相似。

## 种族

CYP2C19中间代谢型和慢代谢型者的CYP2C19等位基因发生率随种族的不同而各异。根据现有的文献报道，评估该CYP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。

## 遗传药理学

CYP2C19参与活性代谢物和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。

一项在40例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例受试者，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300 mg及随后75 mg/天；首剂600 mg及随后150 mg/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。慢代谢型患者中的活性代谢物血药浓度比快代谢型患者低63%~71%。在以300 mg/75 mg剂量方案给药后，慢代谢型患者中的抗血小板作用降低，其平均IPA（5 μM ADP）为24%（24小时）和37%（第5天），而快代谢型患者中的IPA为39%（24小时）和58%（第5天），中间代谢型患者中的IPA为37%（24小时）和60%（第5天）。接受600 mg/150 mg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300 mg/75 mg给药方案。此外，接受600 mg/150 mg给药方案的受试者IPA为32%（24小时）和61%（第5天），高于接受300 mg/75 mg给药方案的慢代谢型受试者的数值。在接受600 mg/150 mg的慢代谢型受试者中，测定其活性代谢物血药浓度和IPA数值，可达到接受300 mg/75 mg的其他代谢型受试者水平。目前对于慢代谢型患者，尚缺乏临床终点试验，以帮助确定该患者人群的适合剂量及给药方案。

一项包括在稳态下共335例使用氯吡格雷治疗的患者中进行的6项研究的荟萃分析显示了与上面相似的结果：与快代谢型患者相比，中间代谢型患者活性代谢物暴露降低28%，慢代谢型患者降低72%；同时血小板聚集抑制（5 μM ADP）也出现降低，与快代谢型患者的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终点的影响。然而，已有多项回顾性分析评价了不同基因型患者接受氯吡格雷治疗后的临床终点变化：CURE（n = 2721）、CHARISMA（n = 2428）、CLARITY-TIMI 28（n = 227）、TRITON-TIMI 38（n = 1477）和ACTIVE-A（n = 601），以及多项已发表的队列研究。

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终点差异。

## 【临床试验】

氯吡格雷有效性的临床证据来自涉及88000多例患者的五项双盲试验：比较氯吡格雷和阿司匹林的CAPRIE研究（在缺血事件风险患者中比较氯吡格雷与阿司匹林）、CURE研究（在不稳定型心绞痛患者中使用氯吡格雷预防复发性缺血事件）、CLARITY-TIMI 28研究（氯吡格雷作为再灌注治疗-心肌梗死溶栓治疗的辅助治疗）、COMMIT/CCS-2（氯吡格雷和美托洛尔用于心肌梗死试验/第二项中国急性心肌梗死治疗研究），以及ACTIVE-A研究（氯吡格雷加厄贝沙坦在房颤患者中预防血管事件的试验），比较氯吡格雷和安慰剂的研究（两种药物同时联合阿司匹林或其他标准治疗）。

## 急性冠脉综合征

CURE研究包括12562例急性冠脉综合征患者，这些患者无ST段抬高（不稳定型心绞痛或非Q波心肌梗死），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。患者人群主要是高加索人（82%），女性占38%，且52%的患者≥65岁。

患者随机接受氯吡格雷（300 mg负荷量，随后为75 mg/天）或安慰剂，并接受长达一年的治疗。此外，患者还接受阿司匹林（75-325 mg，每日一次）和其他标准治疗，如肝素。在随机分组前三天内，不允许使用GPIIb/IIIa抑制剂。

在氯吡格雷治疗组和安慰剂治疗组中，发生主要终点事件[CV死亡、MI或脑卒中]的患者数分别为582例（9.30%）和719例（11.41%），氯吡格雷治疗组的相对风险降低20%（95% CI：10%-28%；p=0.0009）。

在12个月结束时，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、脑卒中或顽固性缺血）的患者数分别为1035例（16.54%）和1187例（18.83%），氯吡格雷治疗组相对风险降低14%（95% CI：6%-21%；p=0.0005）。

在氯吡格雷治疗组中，两个主要终点（CV死亡、MI、脑卒中、顽固性缺血）中每个组成部分的发生频率均低于安慰剂治疗组。

硫酸氢氯吡格雷的获益在整个试验过程中得以维持（长达12个月）在CURE中，氯吡格雷的使用与不同特征患者人群中的CV死亡、MI或脑卒中发生率较低相关。使用氯吡格雷所观察到的益处独立于其它急性期和长期心血管方面的治疗（例如肝素/低分子量肝素、IV糖蛋白IIb/IIIa（GPIIb/IIIa）受体拮抗剂、降脂药、β受体阻滞剂和ACE抑制剂）。观察到氯吡格雷的有效性与阿司匹林的剂量无关（75-325 mg/天）。CURE临床试验中不允许使用口服抗凝剂、非研究抗血小板药物和慢性NSAIDs。

CURE临床试验中的氯吡格雷使用与溶栓治疗（氯吡格雷组为71例患者[1.1%]，安慰剂组为126例患者[2%]；相对风险降低43%，P=0.0001）和GPIIb/IIIa抑制剂（氯吡格雷组为369例患者[5.9%]，安慰剂组为454例患者[7.2%]；相对风险降低18%，P=0.003）的使用减少相关。CURE临床试验中的氯吡格雷使用并不影响接受CABG或PCI治疗（无论是否植入支架）的患者人数（氯吡格雷组为2253例患者[36.0%]，安慰剂组为2324例患者[36.9%]；相对风险降低4.0%，P=0.1658）。

在两项随机、安慰剂对照、双盲研究COMMIT（一项大型终点研究）和CLARITY（一项替代终点支持性研究）中，评价了氯吡格雷治疗ST段抬高型心肌梗死患者的安全性和有效性。

随机、双盲、安慰剂对照的CLARITY试验纳入3491例患者，这些患者在ST段抬高型心肌梗死发病后12小时内参加研究并计划进行溶栓治疗。在血管造影、出院或第8天之前，患者随机分组以接受氯吡格雷（300 mg负荷量，随后为75 mg/天）或安慰剂。此外，患者还接受阿司匹林（150-325 mg作为负荷量，随后为75-162 mg/天）、纤维蛋白溶解剂和（适当时）肝素，持续48小时。患者随访30天。

主要终点包括在出院前血管造影中发现有闭塞梗死相关动脉（定义为TIMI血流0级或1级），或冠状动脉造影前死亡或再发心肌梗死。

患者人群主要是高加索人（89.5%），女性占19.7%，且29.2%的患者≥65岁。共99.7%的患者接受纤维蛋白溶解剂（纤维蛋白特异性：68.7%，非纤维蛋白特异性：31.1%），89.5%的患者接受肝素，78.7%的患者接受β受体阻滞剂，54.7%的患者接受ACE抑制剂和63%的患者接受他汀类药物。

氯吡格雷治疗组中有262例患者（15.0%）达到主要终点，安慰剂组则为377例患者（21.7%），但大多数事件与血管通畅的替代终点有关。

随机、双盲、安慰剂对照、2×2析因设计的COMMIT试验纳入45,852例患者，这些患者在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段抬高，ST段压低或左束支传导阻滞）。489,490患者随机分组以接受氯吡格雷（75 mg/天）或安慰剂，同时联合使用阿司匹林（162 mg/天），持续28天或直至出院，以先发生者为准。

联合主要终点包括任何原因引起的死亡和出现再梗、脑卒中或死亡。

患者人群包括28%的女性，58%的患者≥60岁（26%的患者≥70岁），并且55%的患者接受溶栓剂，68%的患者接受ACE抑制剂，仅3%的患者接受经皮冠状动脉介入治疗（PCI）。

氯吡格雷使再梗、脑卒中或死亡的合并相对风险显著降低9%（ $p = 0.002$ ），全因死亡的相对风险显著降低7%（ $p = 0.029$ ）。（请参见表1）。

对于氯吡格雷与安慰剂，基于血管造影所显示闭塞梗死相关动脉（TFG 0/1）、死亡或MI的比值比（OR：0.64[0.53-0.76]； $p < 0.001$ ）

表3 - COMMIT的主要结果

事件	氯吡格雷 (+阿司匹林) (N = 22961)	安慰剂 (+阿司匹林) (N = 22891)	比值比 (95% CI)	p 值
复合终点：死亡、MI 或 卒中 <sup>a</sup>	2121 (9.2%)	2310 (10.1%)	0.91 (0.86, 0.97)	0.002
死亡	1726 (7.5%)	1845 (8.1%)	0.93 (0.87, 0.99)	0.029
非致死性 MI <sup>b</sup>	270 (1.2%)	330 (1.4%)	0.81 (0.69, 0.95)	0.011
致死性卒中 <sup>b</sup>	127 (0.6%)	142 (0.6%)	0.89 (0.70, 1.13)	0.33

a 复合终点与死亡+非致命MI+非致命卒中总和之间的差异表明，9例患者（2例接受氯吡格雷，7例接受安慰剂）同时患有非致命卒中和非致命MI。

b 非致死MI和非致死卒中不包括（任何原因）已死亡患者。

### ACS患者P2Y12抑制剂的降级治疗

在TOPIC试验中评价在ACS急性期后，从更强效的P2Y12受体抑制剂转换为氯吡格雷加阿司匹林治疗。

#### TOPIC（急性冠脉综合征后抗血小板抑制的转换的时机）

本项研究者申办的随机开放试验纳入需要PCI的ACS患者。接受阿司匹林和更强效P2Y12阻滞剂，且一个月时未发生不良事件的患者被分配转换为固定剂量阿司匹林+氯吡格雷联合治疗（降级双联抗血小板治疗（DAPT））或继续其原有药物治疗方案（DAPT不变）。

总体而言，对646例STEMI或NSTEMI或不稳定型心绞痛患者中的645例进行了分析（DAPT降级（n=322）；DAPT不变（n=323））。在DAPT降级组和DAPT不变组，分别有316例（98.1%）和318例（98.5%）患者进行一年随访。中位随访时间为359天。两组研究基线特征相似。

主要终点事件是ACS后1年时心血管死亡、脑卒中、紧急血运重建和BARC（出血学术研究会）出血≥2级的复合终点，DAPT降级组中有43例患者（13.4%）发生，DAPT不变组中有85例患者（26.3%）发生（ $P < 0.01$ ）。这一统计学显著性差异主要是由于转换成氯吡格雷组更少的出血事件驱动，缺血终点未报告差异（ $p = 0.36$ ），而相比DAPT不变组的14.9%，DAPT降级组中BARC≥2型出血的发生频率较低（4.0%）（ $p < 0.01$ ）。DAPT降级组中有30例患者（9.3%）出现定义为全BARC的出血事件，DAPT不变组为76例患者（23.5%）（ $p < 0.01$ ）。

### 【药理毒理】

#### 药理作用

氯吡格雷：氯吡格雷是一种前药，其代谢物之一是血小板聚集抑制剂。氯吡格雷经CYP450酶代谢后产生的活性代谢物可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，从而抑制血小板聚集。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。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。

阿司匹林：阿司匹林（乙酰水杨酸）通过乙酰化环加氧酶，不可逆地抑制血小板内血栓素A<sub>2</sub>（一种能促进血小板聚集和引起血管收缩的前列腺素）的形成，从而实现抗血小板聚集作用，这种作用通常持续血小板的整个8天的生命周期。阿司匹林还抑制血管壁内皮细胞内的前列环素（一种抑制血小板聚集，但具有血管舒张作用的前列腺素）的形成，此为暂时性作用。

## 毒理研究

### 遗传毒性

氯吡格雷：在一系列体外和体内遗传毒性试验中结果均为阴性。

阿司匹林：未见致突变和致染色体断裂的相关证据。

### 生殖毒性

氯吡格雷：未见对雌性和雄性大鼠生育力的明显影响，未见对大鼠和兔子代生长发育的明显影响。氯吡格雷和/或其代谢物可从乳汁中分泌，哺乳期大鼠经口给予氯吡格雷可导致子代发育略微延迟，尚不能排除氯吡格雷有直接或间接作用。

阿司匹林：在多个实验动物种属的生殖毒性试验中可见致畸作用。研究结果显示，前列腺素合成抑制剂可导致动物胚胎着床前/后丢失增加、胚胎胎仔致死以及幼年动物学习障碍。动物于器官发生期给予前列腺素合成抑制剂可见包括心血管在内的各种畸形发生率增加。

### 致癌性

氯吡格雷：小鼠和大鼠分别经口给予氯吡格雷78周和104周，剂量高达100 mg/kg/天（血浆暴露量约为人体推荐剂量75mg/天血浆暴露量的25倍以上），未见致癌性证据。

阿司匹林：尽管尚未对阿司匹林进行正式的致癌性研究，但已证明其不是肿瘤促进剂。

### 其他毒性

氯吡格雷：大鼠和狒狒经口给予高剂量的氯吡格雷（≥1500 mg/kg），对胃耐受性有影响（胃炎，胃溃疡和/或呕吐）。

阿司匹林：动物试验结果显示，水杨酸盐可引起肾损害和胃肠道溃疡。

【贮藏】密封，不超过30℃保存。

【包装】聚酰胺/铝/聚氯乙烯冷冲压成型固体药用复合硬片、药用铝箔包装。

7片/盒；28片/盒；90片/盒。

【有效期】36个月。

【执行标准】JX20240108。

【批准文号】国药准字HJ20210074

【药品上市许可持有人】

名称：sanofi-aventis Korea Co., Ltd.

注册地址：235, Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul, Republic of Korea

【生产企业】

企业名称：Sanofi Winthrop Industrie, Ambares Plant

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

【分包装厂】

名称：赛诺菲（杭州）制药有限公司

地址：杭州市滨江区江陵路325号

【境内责任人】

名称：赛诺菲（杭州）制药有限公司

地址：杭州市滨江区江陵路325号

联系方式：800(400)-820-8884

邮编：310051

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