

Itemcode: 46262987

File Name: LF CLOPIDOGREL FCT IM E6 TW ED FRONT

Date :

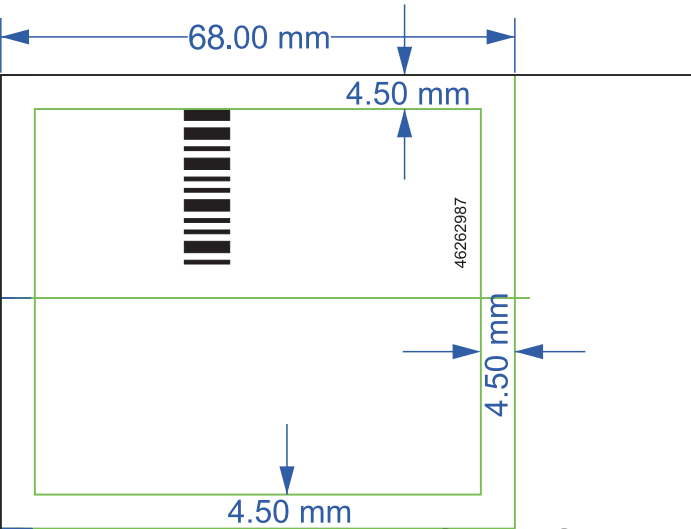
Open Size: 640 x 190 mm

Folding Size: 68 x 33 mm ± 2mm

Leaflet : Tape

Pharma Code : 2634

Printing Colours : Black P.485U



舒栓寧“山德士”膜衣錠 75 毫克

Clopidogrel Sandoz 75mg Film-coated Tablets

本藥須由醫師處方使用

衛署藥輸字第 025114 號

【成分名】  
Clopidogrel。

【劑型、含量】  
每錠含 Clopidogrel hydrogen sulphate 97.875mg （相當於 Clopidogrel 75mg）。  
賦形劑：請參考“賦形劑”欄。  
舒栓寧膜衣錠 75 毫克為粉紅色、圓形、雙凸、膜衣錠。

【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 5 氈水楊酸 (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 最適當的治療期間尚未確立，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 歲的患者開始治療時，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 75-100 mg）應同時給藥並與 clopidogrel 持續併用治療之（請參考“藥效學特性”欄）。  
**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。  
**兒童：**兒童及青少年之療效及安全性尚未建立。  
**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】（依文獻記載）  
• 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不良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】（依文獻記載）  
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、非固醇類抗止痛劑 (NSAID) 包括 Cox-2 抑制劑、或選擇性血小板再吸收抑制劑 (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，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事件 (TIA) 或缺血性中風  
近期曾發生暫時性腦缺血事件或缺血性中風的患者為缺血性事件復發的高風險者，應根據顯示併用 ASA 及 clopidogrel 的臨床效益優於單獨使用 clopidogrel，且此合併療法會增加大出血的機率。

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 之建議劑量授予 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 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 之一般建議劑量授予肝臟酵素 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，抗血小板凝集的功能亦會變差。  
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。

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）。

【交互作用】（依文獻記載）  
**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。  
**口服抗凝劑：**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。  
**5-氈水楊酸 (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 在臨床上市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 引起的心小板抑制作用。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）。  
**選擇性血小板再吸收抑制劑 (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：**部份 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）。若氈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氈離子幫浦抑制劑，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。

**氈離子幫浦抑制劑：**在一項交叉臨床試驗中，給予 clopidogrel 單藥治療（預載劑量為 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。第二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 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 5μM 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）針對使用氈離子幫浦抑制劑（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 及氈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 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。  
對於長期接受 warfarin 治療的患者，每日給予 clopidogrel 75 mg 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市並無明顯的不良交互作用。

【生育能力、懷孕和授乳】（依文獻記載）  
**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排泄。動物試驗顯示 clopidogrel 會分泌於乳汁中。為謹慎起見接受 clopidogrel 治療時應停止授乳。  
**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】（依文獻記載）  
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】（依文獻記載）  
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 試驗裡，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%)。最常見的報告為紫癜 / 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 試驗裡，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%)。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 month [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 天內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 組的出血機率為 6.3%。

| 系統器官分類       | 常見 | 不常見                   | 罕見                       | 非常罕見<br>未知                                                                                                                                                     |
|--------------|----|-----------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 血液和淋巴系統之不良反應 |    | 血小板缺乏症，白血球減少症，嗜伊紅血球過多 | 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，胃腸道及腹膜後出血） |
| 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）                                                                                       |
| 精神醫學上之不良反應   |    |                       |                          | 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（常見於日本族群）                                                                                                                 |
| 神經系統之不良反應    |    |                       |                          | 精神混亂，產生幻覺                                                                                                                                                      |
| 眼系統之不良反應     |    |                       |                          | 味覺異常，味覺局部或全部喪失                                                                                                                                                 |

在 CLARITY 試驗裡，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 > 5 g/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 試驗裡，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以外的部位 (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。

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 <1/1,000)，非常罕見 (<1/10,000)，未知（無法以現有資料推斷）。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<br>未知                                                                                                                                                     |
|--------------|----|-----------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 血液和淋巴系統之不良反應 |    | 血小板缺乏症，白血球減少症，嗜伊紅血球過多 | 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，胃腸道及腹膜後出血） |
| 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）                                                                                       |
| 精神醫學上之不良反應   |    |                       |                          | 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（常見於日本族群）                                                                                                                 |
| 神經系統之不良反應    |    |                       |                          | 精神混亂，產生幻覺                                                                                                                                                      |
| 眼系統之不良反應     |    |                       |                          | 味覺異常，味覺局部或全部喪失                                                                                                                                                 |

