

脈化寧錠 MAFARIN TABLETS

抗凝血劑

1 毫克 衛署藥製字第 052559 號 (GMP G-10906)

2.5 毫克 衛署藥製字第 050423 號 (GMP G-10700)

5 毫克 衛署藥製字第 050095 號 (GMP G-10557)

警告：出血風險

- Warfarin 可能引起大出血或致死性出血 [請參閱警語與注意事項]。
- 所有接受治療的病患都要定期檢測國際標準比(INR) [請參閱用法用量]。
- 藥物、飲食改變，以及會影響 Warfarin 治療達到 INR 值的其他因素 [請參閱藥物交互作用]。
- 要教導病患採取一些預防措施，將出血的風險降到最低，以及出現出血的徵象和症狀時應通報病患。

適應症

1. 預防及/或治療靜脈栓塞症及其相關疾病，以及肺栓塞。
2. 預防或治療因心房纖維顫動及/或更換心臟瓣膜引起之血栓性栓塞症。

用法用量 (依文獻記載) 本藥須由醫師處方使用

說明：

Warfarin 的用法用量須依個別病人的 PT/INR 值個別調整，目前可得的最有效資料支持下列 warfarin 給藥劑量建議。

靜脈血栓性栓塞 (包括深部靜脈血栓(DVT)和肺栓塞(PE))：對於暫時性(可恢復)的危險因子續發的第一次 DVT 或 PE 事件，建議病患接受 warfarin 治療三個月；對於第一次不明原因的 DVT 和 PE 事件，建議病患接受 warfarin 治療至少 6~12 個月；對於兩次或更多次有病例紀錄的 DVT 或 PE 事件病患，建議接受 warfarin 無限期治療；對於第一次 DVT 或 PE 事件的病患，如果病歷紀錄有抗磷脂抗體 (antiphospholipid antibody) 或有兩次或更多次容易出現血栓的情況，建議治療 12 個月，同時也會建議無限期治療；對於第一次 DVT 或 PE 事件的病患，如果病歷紀錄有抗凝血酶 (antithrombin) 、C 蛋白質、S 蛋白質缺乏，或第 V Leiden 因子或凝血酶原 (prothrombin) 20210 基因突變，或同胱胺酸血症 (homocystinemia) 、或高濃度第 VIII 因子 (> 正常的第 90 百分位數) 時，建議治療 6~12 個月，同時也會對不明原因的血栓症，建議無限期治療。接受抗凝血劑無限期治療的病患，要定期評估風險和效益。所有持續治療的時間，warfarin 的劑量都要調整，以保持在 INR 目標 2.5 (INR 範圍 2.0~3.0) ，這些建議得到第 7 屆 ACCP (美國胸腔醫師學院) 指引的支持。

心房纖維顫動：最近五次臨床試驗研究中，評估 warfarin 用於非瓣膜性心房纖維顫動 (AF) 病人的效果。對試驗研究結果分析顯示 warfarin 減少血栓性事件 (包括中風) 發生率，於中高 INR 值 (2.0~4.5) 或低 INR 值 (1.4~3.0) 的效果類似；於低 INR 值時，小出血顯著減少，目前沒有進行過心房顫動和心臟病病患的適當、良好對照的研究。用於瓣膜性心房纖維顫動病人的臨床試驗研究無法獲得類似資料；非瓣膜性心房纖維顫動試驗研究結果證實 ACCP 的推介：INR=2.0~3.0 適用於 AF 病人長期接受 warfarin 治療。

我們建議中風高危險群的持續性或陣發性 AF 病患，要接受口服 warfarin 抗凝劑治療。中風高危險是指有下列因子：先前有過缺血性中風、暫時性缺血發作或全身插栓、>75 歲、左心室收縮功能中度或嚴重障礙和/或瓣膜性心臟衰竭、高血壓病史、或糖尿病等。對於持續性或陣發性 AF 病患，年紀 65~75 歲，沒有其他危險因子，但有中等程度的中風危險性時，建議給予口服 warfarin 或每日 aspirin 325 mg 的抗凝治療。對於同時罹患 AF 和二尖瓣狹窄的病患，建議給予口服 warfarin 的抗凝治療 (第七屆 ACCP)。對於有 AF 和人工心臟瓣膜的病患，應該要使用口服 warfarin 的抗凝治療，INR 目標可以高一些，並且由瓣膜類型、位置、與病患條件，決定是否添加 aspirin。

人工與生物修補型心臟瓣膜：對所有機械人工心臟瓣膜的病患，都建議使用 warfarin。對於在主動脈位置裝 St. Jude Medical (聖保羅·明尼蘇達) 雙葉 (bileaflet) 瓣膜的病患，建議的 INR 目標是 2.5 (範圍 2.0~3.0)；對於在二尖瓣位置裝傾斜盤 (tilting disk) 瓣膜和雙葉機械瓣膜的病患，第七屆 ACCP 建議的 INR 目標是 3.0 (範圍 2.5~3.5)。對於裝籠內球 (caged ball) 或籠內盤 (caged disk) 瓣膜的病患，建議的 INR 目標是 3.0 (範圍 2.5~3.5) 再加 aspirin 每日 75~100 mg。對於裝生物性人工瓣膜的病患，如果瓣膜是在二尖瓣位置，建議給予 warfarin 治療，而 INR 目標是 2.5 (範圍 2.0~3.0)；如果瓣膜是在主動脈位置，則建議在安裝瓣膜前前三個月給予治療。對大多數病人而言，INR 值高於 4.0 顯然無法提供任何額外的治療效益，反倒伴隨出血風險的增高。

初劑量：warfarin 的初劑量須依個別病人對 warfarin 的敏感度，依 PT/INR 值指示決定：使用大劑量可能造成出血或其他併發症，亦無法更快速的防止栓子形成，故不推薦使用大劑量。老年病人、虛弱病人和(或)對 warfarin 反應可能高於 PT/INR 預期值的病人，推薦以低劑量開始投予 (參見「警語」)，初劑量每日 2~5 mg，並依 PT/INR 值調整劑量。

維持劑量：多數病人以每日 2~10 mg 劑量皆可獲得滿意的維持效果，可藉錠劑刻痕分成半錠來彈性調整劑量。個別病人的劑量與時間間隔須依凝血酶原反應而定。

治療時間：治療時間長短依個別病人調整，一般而言，抗凝血治療須持續至血栓與栓塞發生的危險期結束為止。

忘記服藥：

warfarin 的抗凝血效果持續 24 小時以上，如果病患於規定時間忘記服藥，應儘早於同一天補服該劑，病人不可於隔天藉著加倍服藥來補足忘記服用的藥量。

牙科與外科手術期間的治療：

病患在接受牙科和外科手術時，可能需要停止 warfarin 治療或改變劑量，但即使短時間停藥，也須慎重考量風險效益，在進行牙科或外科手術之前，應先測量 INR 值。對於接受低侵襲性手術的病人，而且必須在手術前、手術期間或手術後立即接受抗凝血治療者，可調整 warfarin 的用量，以維持 INR 治療範圍的低限，即可安全地繼續接受抗凝血治療。

由其他抗凝血劑改用本品：

肝素：由於 warfarin 必須經過數日才能完全發揮其抗凝血效果，故最初較適合使用肝素以獲得快速凝血效果。初期使用 warfarin 治療時，干擾肝素抗凝血作用的臨床意義最低。轉換成 warfarin 治療可與肝素同時開始或延遲 3 至 6 日才開始；欲確保具有治療性抗凝

血效果，建議仍持續使用全劑量肝素治療，而 warfarin 與肝素重疊治療 4 至 5 日，直至經 INR 測量確定已達到理想的治療反應為止。當達到理想的治療反應時，可停用肝素。

由於肝素會影響 INR 值，故病患在同時接受肝素與 warfarin 治療時，應至少於下述時間監測 INR 值：

- ▶ 最後一次大劑量靜脈投予肝素 5 小時，或
- ▶ 連續靜脈輸注肝素結束後 4 小時，或
- ▶ 最後一次皮下注射肝素後 24 小時。

Warfarin 可增高活化部分凝血活酶時間(aPTT)試驗反應，即使無肝素存在亦然。在 INR 的目標範圍，已發現有嚴重的 aPTT 延長情形(> 50 秒)，這表示術後出血的風險增加。

其他抗凝血劑：關於轉換成 warfarin 的用藥指引，請參考其他抗凝血劑之仿單內容。

產品劑型與劑量

口服錠劑，有 1、2.5、5 mg 之 warfarin sodium 三種規格，一面中間有一凹痕，並刻有英文字「MF」與數字 1、2½、5，分別代表毫克數，另一面為空白。

本藥有以下含量可供選擇：

1 mg	淡黃色
2.5 mg	膚色
5 mg	磚紅色

禁忌症 (依文獻記載)

▶ 懷孕：

除了具有血栓性高風險且裝機械性心臟瓣膜的孕婦之外，warfarin 禁用於孕婦[請參閱警語與注意事項及用於特殊族群]。warfarin 使用於孕婦身上時，會導致胎兒的傷害。在懷孕期間暴露於 warfarin 會導致一種特定型態的嚴重先天性畸形(warfarin 胚胎病變及胚胎毒性)、胎兒的致命性出血，以及增加自發性流產與胎兒死亡的風險。若於懷孕期間使用 warfarin，或在用藥期間受孕，則應告知病患對胎兒可能造成的風險 [請參閱警語與注意事項及用於特殊族群]。

▶ 出血傾向或血液惡質 (blood dyscrasias)。

▶ 即將接受或計畫接受中樞神經系統手術、眼部手術，或須切開大部份表皮之外傷手術[請參閱警語與注意事項]

▶ 相關出血傾向：

- 活動性潰瘍，或明顯的胃腸道、生殖泌尿道或呼吸道出血
- 中樞神經系統出血
- 腦動脈瘤、主動脈剝離
- 心包炎與心包膜積水
- 細菌性心內膜炎

▶ 先兆性流產、子癇症和子癇前症

▶ 未受監督且具有極可能無法配合治療之相關情況的病患

▶ 脊椎穿刺，以及其他可能引發無法控制的出血之診斷或治療程序

▶ 對 warfarin 或本品的任何其他成分過敏 (例如全身性過敏反應) [請參閱不良反應]

▶ 重要局部阻斷麻醉或腰椎阻斷麻醉

▶ 惡性高血壓

警語與注意事項 (依文獻記載)

出血：

Warfarin 可能引起大出血或致命性出血，出血比較有可能發生於開始治療的第一個月內。出血危險因子包括：抗凝血作用太強(INR>4.0)、年齡≥65 歲、病史顯示 INR 變化很大、胃腸出血病史、高血壓、腦血管疾病、貧血、惡性腫瘤、創傷、腎功能損傷、特定遺傳因子[請參閱臨床病理學]、同時使用的藥物[請參閱藥物交互作用]與長期 warfarin 治療。所有接受治療的病患都要定期檢測 INR。經常檢測 INR、仔細調整劑量使 INR 達到所要的標準，以及適合臨床狀況的最短持續治療時間等，都可以對出血高危險群病患有所助益。然而，將 INR 維持在治療範圍內，並無法完全排除出血的風險。

藥物、飲食改變，以及會影響 warfarin 治療達到 INR 值的其他因素在開始使用或停用其他藥物(包括植物藥)時，或是在變更其他藥物的劑量時，都要更頻繁監測 INR 值[請參閱藥物交互作用]。

教導病患採取一些預防措施，將出血的風險降到最低，以及出現出血的徵象和症狀時應通報病患。

組織壞死：

皮膚和其他組織壞死及(或)壞疽是少見(<0.1%)但嚴重的風險。壞死可能與局部血栓有關，通常出現於使用 warfarin 治療開始的數日內；曾報告數個較嚴重壞死病例需要擴創術治療或截除患部組織、肢體、乳房、或陰莖。需謹慎診斷壞死是否因潛在疾病引起。雖然曾經嘗試使用多種治療，但沒有任一種療法對壞死有一致的效果。出現壞死時，應停止 warfarin 治療，如果必須持續抗凝血治療，可考慮使用其他藥物。

全身性粥狀栓子與膽固醇微栓子：

使用 warfarin 進行抗凝血治療，可能會促進釋放粥狀斑塊栓子。全身性粥狀栓子和膽固醇微栓子的存在伴隨有多種徵象與症狀，視其栓塞的部位而定。影響最大的內臟器官是腎臟，接著分別是胰臟、脾臟和肝臟；有些病例甚至惡化至壞死或死亡。由微栓子引起的獨特足部症候群，被稱為「紫色足趾症候群」，若觀察到有此現象時，請停止 warfarin 治療。如果必須持續抗凝血治療，可考慮使用其他藥物。

肝素誘發性血小板減少症：

患有肝素誘發性血小板減少症(HIT)以及 HIT 合併血栓形成症候群(HITTS)之病患，請勿使用 warfarin 作為初始治療。HIT 病患和 HITTS 病患在肝素治療結束，開始使用或繼續使用 warfarin 期間，發生肢端缺血、壞死和壞疽的報告。某些病患的後遺症更可能導致截除患部或死亡。在血小板計數恢復正常後，可考慮使用 warfarin 治療。

用於裝機械性心臟瓣膜之孕婦：

Warfarin 使用於孕婦身上時，會導致胎兒的傷害。雖然在懷孕期間禁用 warfarin，但對於有血栓性高風險且裝機械性心臟瓣膜的孕婦而言，使用 warfarin 的潛在利益可能大於風險。在這些個別情況中，應與病患共同檢視開始或繼續接受 warfarin 治療之決策。病患並考慮到個別病患醫療狀況的相關特定風險及效益，以及最新的醫療指引。在懷孕期間接觸 warfarin 會導致一種特定型態的嚴重先天性畸形(warfarin 胚胎病變及胚胎毒性)、

胎兒的致命性出血，以及增加自發性流產與胎兒死亡的風險。如欲於懷孕期間使用 warfarin，或在服用 warfarin 期間受孕，則應告知病患對胎兒可能造成的風險。[請參閱使用於特殊族群]。

具生育能力之婦女：

在懷孕期間接觸 warfarin 可能導致流產、生殖缺陷或胎兒死亡。與具有生育能力且接受 warfarin 治療的婦女，共同討論其生育計畫[請參閱禁忌症及使用於特殊族群]。

其他會增加風險的臨床狀況：

下列臨床狀況可能會增加 warfarin 治療的風險：

- ▶ 中度至重度肝功能不全
- ▶ 感染性疾病或腸道菌叢紊亂(如熱帶口瘡、抗生素治療)
- ▶ 使用留置導管
- ▶ 重度至中度高血壓
- ▶ 缺乏調節抗凝血反應的蛋白質 C: warfarin 會降低自然存在的抗凝血物質-蛋白質 C 及蛋白質 S 之合成。先天或後天缺乏蛋白質 C 或其輔助因子(蛋白質 S)與授予 warfarin 後發生的組織壞死有關。開始接受 warfarin 治療時併用肝素進行抗凝血劑治療 5-7 日，可使此類病患的組織壞死發生率降低。
- ▶ 眼部手術：在白內障手術中，使用 warfarin，可能與尖針和局部阻斷麻醉的輕微併發症顯著增加有關，但與可能危及視力的手術出血併發症無關。由於停用 warfarin 或降低劑量可能導致嚴重的血栓栓塞性併發症，故應權衡抗凝血劑治療的風險與利益，以決定是否在進行侵襲性與複雜性相對較低的眼部手術(如水晶體手術)之前停用 warfarin。
- ▶ 真性紅血球增多症
- ▶ 血管炎
- ▶ 糖尿病

注意事項：

很多因素(包括飲食、接受藥物治療、使用中草藥、CYP2C9 和 VKORC1 酵素之基因多型性等)，單獨或合併會影響病人對 warfarin 成分藥品之代謝。亞洲人(包括華人)大多帶有 VKORC1 AA 基因型，會降低 warfarin 的代謝，建議起始治療劑量從較低劑量開始使用。

影響 INR 的內生因素：

下列因素可能是造成 INR 反應增加的原因：腹瀉、肝臟疾病、營養狀態不佳、脂漏或維生素 K 缺乏症。

下列因素可能是造成 INR 反應減少的原因：維生素 K 攝取量增加，或天生具 warfarin 抗性。

不良反應 (依文獻記載)

下列 warfarin 嚴重不良反應在本仿單的其他段落有較詳盡之說明：

- ▶ 出血[請參閱加框警語、警語與注意事項，以及用藥過量]
- ▶ 皮膚及其他組織壞死[請參閱警語與注意事項]
- ▶ 全身性粥狀栓子與膽固醇微栓子[請參閱警語與注意事項]

Warfarin 的其他不良反應包括：

- ▶ 免疫系統疾病：過敏反應(包括蕁麻疹和全身性過敏性反應)
- ▶ 血管障礙：血管炎
- ▶ 肝膽疾病：肝炎、肝臟酵素升高。膽汁鬱積性肝炎(Cholestatic hepatitis)與同時使用 warfarin 和 ticlopidine 有關。
- ▶ 腸胃障礙：噁心、嘔吐、腹瀉、味覺異常、腹痛、胃腸脹氣、腹脹
- ▶ 皮膚異常：皮疹、皮膚炎(包括大疱性藥疹)、搔癢、禿髮
- ▶ 呼吸障礙：氣管或支氣管鈣化
- ▶ 一般障礙：寒顫

藥物交互作用 (依文獻記載)

藥物可經由藥效學或藥物動力學機轉而與 warfarin 產生交互作用。因藥效學機轉所產生的藥物交互作用有協同作用(止血功能受損、凝血因子合成減少)、競爭性拮抗作用(維生素 K)、以及維生素 K 代謝的生理控制回路改變(先天抗性)。藥物交互作用之藥物動力學機轉主要包括：酵素誘導作用、酵素抑制作用和血漿蛋白結合作用減低。須注意某些藥物的交互作用可能多於一種機轉。

在開始使用或停用其他藥物(包括植物藥)時，或是在變更其他藥物的劑量時，包括短期使用之藥物(如抗生素、抗真菌劑、皮質類固醇)，都應更頻繁監測 INR 值[請參閱加框警語]。更多關於 warfarin 交互作用或出血相關不良反應的資訊，請參考所有目前併用藥物之仿單內容。

CYP450 交互作用：

Warfarin 代謝作用相關的 CYP450 同功酵素包括 CYP2C9、2C19、2C8、2C18、1A2 和 3A4。較強效的 S 對掌異構物是由 CYP2C9 代謝，而 R 對掌異構物則是由 CYP1A2 和 3A4 代謝。

- ▶ CYP2C9、1A2 及(或)3A4 的抑制劑，可能經由增加 warfarin 暴露量，而提高 warfarin 作用(INR 反應增高)。
 - ▶ CYP2C9、1A2 及(或)3A4 的誘發劑，可能經由減少 warfarin 暴露量，而降低 warfarin 作用(INR 反應下降)。
- CYP2C9、1A2 和 3A4 的抑制劑與誘發劑，列舉於下方表 2；但此清單並未包含所有的抑制劑與誘發劑。更多關於 CYP450 交互作用的資訊，請參考所有目前併用藥物之仿單內容。在開始使用、停用其他藥物時，或是改變併用藥物劑量時，皆應考量 CYP450 抑制作用與誘導作用。若併用藥物是 CYP2C9、1A2 及(或)3A4 之抑制劑或誘發劑，應密切監測 INR。

表 2：CYP450 與 Warfarin 交互作用的例子

酵素	抑制劑	誘發劑
CYP2C9	amiodarone, capecitabine, cotrimoxazole, etravirine, fluconazole, fluvastatin, flvoxamine, metronidazole, miconazole, oxandrolone, sulfonpyrazone, tigecycline, voriconazole, zafirlukast	aprepitant, bosentan, carbamazepine, 苯巴比妥, rifampin
CYP1A2	acyclovir, allopurinol, 咖啡因, cimetidine, ciprofloxacin, disulfiram, enoxacin,	montelukast, moricizine,

CYP3A4	alprazolam, amiodarone, amlodipine, amprenavir, aprepitant, atorvastatin, atazanavir, bicalutamide, cilostazol, cimetidine, ciprofloxacin, clarithromycin, conivaptan, cyclosporine, darunavir/ritonavir, diltiazem, 紅黴素, fluconazole, fluoxetine, fluvoxamine, fosamprenavir, imatinib, indinavir, isoniazid, itraconazole, ketoconazole, lopinavir/ritonavir, nefazodone, nelfinavir, nilotinib, 口服避孕藥, posaconazole, ranitidine, ranolazine, ritonavir, saquinavir, telithromycin, tipranavir, voriconazole, zileuton	armodafinil, amprenavir, aprepitant, bosentan, carbamazepine, efavirenz, etravirine, modafinil, nafcillin, phenytoin, pioglitazone, prednisone, rifampin, rufinamide
--------	--	--

可增加出血風險之藥物：

已知可增加出血風險的藥物，列舉於表 3。由於這些藥物與 warfarin 併用時會增加出血風險，故應密切監測接受任何此類藥物治療併用 warfarin 的病患。

表 3：會增加出血風險之藥物

藥物類別	特定藥物
抗凝血劑	argatroban, dabigatran, bivalirudin, desirudin, 肝素, lepirudin
抗血小板藥	阿斯匹靈, cilostazol, clopidogrel, dipyridamole, prasugrel, ticlopidine
非類固醇抗炎藥	celecoxib, diclofenac, diflunisal, fenoprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, ketorolac, mefenamic acid, naproxen, oxaprozin, piroxicam, sulindac
血清素再攝取抑制劑	citalopram, desvenlafaxine, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, milnacipran, paroxetine, sertraline, venlafaxine, vilazodone

抗生素與抗真菌劑：

服用 warfarin 的病患在併用抗生素或抗真菌劑時有 INR 變化之報告，但臨床藥物動力學試驗未顯示這些藥物對於 warfarin 的血漿濃度具有相同作用。

對於正在服用 warfarin 的病患，在開始使用或停用任何抗生素或抗真菌劑時，應密切監測其 INR 值。

植物產品(草藥)與食物：

服用 warfarin 如併用植物產品(草藥)應格外謹慎。少數適當且控制良好的研究正在評估植物藥與 warfarin 的代謝與藥理交互作用。由於植物性藥劑之製程缺乏標準化，其中有效成分之含量可能不同，這可能進一步干擾交互作用的評估與抗凝血作用的效果。

有些植物性藥物在單獨服用時，可能發生出血事件(例如：大蒜與銀杏)，也可能會有抗凝血、抗血小板或纖維蛋白溶解性質。這些性質可能對 warfarin 的抗凝血作用有加成效果。反之，有些植物性藥物可能降低 warfarin 的作用(例如輔酶 Q10、聖約翰草、人參)。有些植物性藥物和食物可能經由 CYP450 與 warfarin 產生交互作用(例如紫錐花、葡萄柚汁、銀杏、白毛茛、聖約翰草)。

在開始使用或停用任何植物藥時，應額外測量 INR 以監測病患的反應。

使用於特殊族群 (依文獻記載)

懷孕：

裝機械性心臟瓣膜的孕婦使用 D 級懷孕用藥[請參閱警語與注意事項]。其他懷孕族群使用 X 級懷孕用藥[請參閱禁忌症]。

除了具有血栓栓塞高風險、裝機械性心臟瓣膜的孕婦，以及使用 warfarin 的潛在利益可能大於風險之外，warfarin 禁用於孕婦。warfarin 使用於孕婦身上時，會導致胎兒的傷害。在懷孕期間暴露於 warfarin 會導致一種特定型態的嚴重先天性畸形(warfarin 胚胎病變)、胎兒出血，以及增加自發性流產與胎兒死亡的風險。目前尚未在動物身上，評估 warfarin 對生殖能力和發育方面的影響。病患若要在懷孕期間使用 warfarin 或在使用 warfarin 期間懷孕，則應被告告知對胎兒的潛在危險性。

Warfarin 可通過人類胎盤，其在胎兒血漿中的濃度接近母體血漿濃度。在第一孕期使用 warfarin，會導致一種特定型態先天性畸形，大約 5% 的使用者後代有先天性畸形。

Warfarin 胚胎病變的特徵是鼻發育不全，有或無點狀骨骺(stippled epiphyses) (穿孔性軟骨成形不良)，以及生長發育遲滯(包括低出生體重)。亦曾有中樞神經系統和眼部異常之報告，包括背側中線發育不良，特徵是胼胝體發育不全，Dandy-Walker 畸形，與中線小腦萎縮；腹側中線發育不良，特徵是視神經萎縮。在第二及第三孕期暴露於 warfarin 後，有造成智能遲緩、失明、腦裂畸形、小腦症、水腦症，與其他不良懷孕結果之報告[請參閱禁忌症及警語與注意事項]。

授乳的母親：

根據已發表資料，在 15 名授乳母親的乳汁中未測得 warfarin。在 15 名足月產新生兒中，有 6 名哺餵母乳嬰兒的凝血酶原時間在預期範圍內，未取得其他 9 名哺餵嬰兒的凝血酶原時間檢測值。必須監測哺餵母乳嬰兒是否出現瘀青或出血的情形。尚未評估對早產兒的影響。授乳婦女使用 warfarin 時應小心謹慎。

兒童之使用：

尚未針對任何兒童族群進行適當且有良好對照組的 warfarin 研究，對兒童病患的最佳劑量、安全性及有效性仍未知。兒童使用 warfarin 係基於成人數據及建議，目前有限的兒童資料來自於觀察性研究和病患登錄資料。使用 warfarin 的兒童病患，應避免從事任何可能造成創傷的活動或運動。

由於嬰幼兒和兒童的凝血系統正處於發育狀態，血栓形成的生理學及對凝血劑產生的反應會不斷地發生變化。兒童族群的 warfarin 使用劑量因病患年齡而異，以維持目標 INR 的所需劑量而言，通常嬰兒的每公斤所需毫克數最高，青少年最低。由於年齡、併用藥物、飲食、和目前醫療狀況，都會改變 warfarin 劑量需求，兒童病患可能難以達到 INR 目標並維持在其範圍內，因此建議更頻繁的檢測 INR 值。在兒童觀察性研究和病患登錄系統中，依病患群體及臨床照護中心分組，其出血率各不相同。

補充含維生素 K 營養品(包括嬰兒配方奶粉)的嬰幼兒和兒童，可能會對 warfarin 治療產生抗藥性，而哺餵母乳的嬰幼兒則可能對 warfarin 治療產生過敏。

老年人之使用：

於臨床對照試驗中接受 warfarin sodium 治療，而且其資料可供分析的病患總人數中，有 1885 名病患(24.4%)為 65 歲(含)以上，185 名病患(2.4%)為 75 歲(含)以上。在有效性或安全性方面，這些病患與年輕病患之間並無整體差異，但不能排除某些老年人對藥物的敏感性較高。

在 warfarin 的抗凝血效果方面，60 歲(含)以上病患的 INR 反應值似乎高於預期[請參閱臨床藥理學]。warfarin 禁用於未在適當監測下的高齡病患。對於老年病患，在具有任何可能增加出血危險的情況或身體狀態，投予 warfarin 時應小心監測。老年病患應考慮使用較低的起始劑量和維持劑量[請參閱用法用量]。

腎功能不全：

在對 warfarin 的抗凝血反應方面，腎臟廓清率被認為是次要決定因素。腎功能不全病患無須調整劑量。

肝功能不全：

肝功能不全時由於凝血因子的合成障礙與 warfarin 代謝降低，故對 warfarin 的反應增強。此類病患在使用 warfarin 時應小心謹慎。

具生育能力之婦女：

在懷孕期間暴露於 warfarin 可能導致自發性流產、生殖缺陷或胎兒死亡。對於具有生育能力且可能接受 warfarin 治療的婦女，應告知治療效益與潛在生育風險。應與具有生育能力且接受 warfarin 治療的婦女，共同討論其生育計畫。若病患於使用 warfarin 期間受孕，則應向其告知可能對胎兒造成的風險。

用藥過量

徵象及症狀：

出血(例如糞便或尿液帶血、血尿、月經出血量過大、黑便、瘀點、過度瘀青或表層創傷持續滲出，不明原因的血紅素降低)乃過度抗凝血的表徵。

治療：

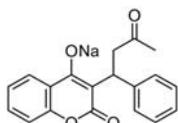
過度抗凝血作用之治療，取決於 INR 值、是否有出血，以及臨床狀況。停止 warfarin 治療可逆轉其抗凝血作用，如有需要，可口服或注射維生素 K1。

使用維生素 K1 可能降低隨後對 warfarin 的治療反應，快速逆轉延長的 INR 值，病人可能回復治療前的血栓狀態；恢復投予 warfarin 可逆轉維生素 K 的影響，藉由小心調整劑量可再度獲得治療性 INR 值。若需快速抗凝血作用，則使用肝素開始治療較為佳。

在必須緊急逆轉 warfarin 作用的情況下，可考慮使用凝血酶原複合濃縮物(PCC)、新鮮冷凍血漿或活化因子 VII 治療。使用這些血液製品可能有感染肝炎或其它病毒性疾病的風險；PCC 和活化因子 VII 也有可能增加血栓形成的風險，因此，這些製劑僅能用於特殊情況，或使用於 warfarin 用藥過量而繼發有生命危險的出血情況。

性狀

Warfarin sodium (Warfarin sodium clathrate) 是一種抗凝血劑，經由抑制維生素 K 依賴型凝血因子發揮作用，化學名 3-(α -acetylbiphenyl)-4-hydroxycoumarin 且屬 R 與 S 對掌異構物之外消旋混合物。Warfarin sodium clathrate 是一種 isopropanol clathrate。Warfarin sodium 的結晶體是去除存在於不定形 warfarin 的微量雜質而成的。分子式為 $C_{19}H_{15}NaO_4$ ，結構式如下：



Warfarin sodium clathrate 呈白色，無臭無味結晶粉末，可被光脫色，極易溶於水，易溶於酒精，幾不溶於氯仿和乙醚。

規格與含量

規格	warfarin sodium clathrate 含量	warfarin sodium 含量
1 mg	1.09 mg	1 mg
2.5 mg	2.72 mg	2.5 mg
5 mg	5.45 mg	5 mg

臨床藥理方面 (依文獻記載)

作用機轉：

Warfarin 係經由抑制維生素 K 依賴型凝血因子的合成而發揮作用，該等凝血因子包括因子 II、VII、IX 和 X 以及抗凝血蛋白 C 和 S。維生素 K 是維生素 K 依賴型凝血因子在核糖體合成後期的必要輔助因子，維生素 K 可促進蛋白質內 γ -carboxyglutamic acid (對生物活性為必要的)殘基的合成。

Warfarin 被認為是藉由抑制維生素 K 環氧還原酶(VKORC1)酵素複合體的 C1 次單元，以達到干擾凝血因子合成，從而減少維生素 K1 環氧化物的再生。[請參閱臨床藥理學]。

藥效學：

抗凝血效果通常於 warfarin 投藥後 24 小時內產生，但最高抗凝血效果可能延遲 72 至 96 小時，投予單劑量的外消旋性 warfarin 的作用可持續 2 至 5 日，當每日維持劑量疊加上時，warfarin 的效果變得更顯著。符合受影響的維生素 K 依賴型凝血因子和抗凝血蛋白的半衰期：因子 II - 60 小時，VII - 4~6 小時，IX - 24 小時，X - 48-72 小

時，蛋白質 C 及蛋白質 S 分別約為 8 小時和 30 小時。

藥物動力學方面：

本藥是 warfarin 的 R 與 S 對掌異構物之外消旋混合物，用於人體時 S 異構物之抗凝血活性是 R 異構物的 2 至 5 倍，但通常更快清除。

吸收：口服後大致完全吸收，一般於四小時內達到濃度峰值。

分佈：Warfarin 的擬似分佈容積相對較小，約 0.14L/kg。於快速靜脈投予或口服 warfarin 水溶液後其分佈期可持續 6 至 12 小時。該藥物與血漿蛋白之結合率約 99%。

代謝：Warfarin 之清除幾乎完全靠代謝作用，Warfarin 由肝臟微粒體酵素之細胞色素 P-450 (CYP-450)進行立體選擇性代謝轉成無活性之羥化代謝物，此乃主要代謝途徑，以及由還原酵素代謝成還原代謝物 (warfarin 醇類)；warfarin 醇類的抗凝血活性極低。已經鑑別出來的 warfarin 代謝產物包括 dehydrowarfarin，兩種非對掌醇類異構物，4'-, 6-, 7-, 8-和 10-hydroxywarfarin。Warfarin 代謝作用相關的 CYP450 同功酵素包括 CYP2C9、2C19、2C8、2C18、1A2 和 3A4。CYP2C9 是一種多形性酵素，可能是活體內調控 warfarin 抗凝血活性的人體肝臟 CYP450 之主要形式。病患若具有一或多種的 CYP2C9 變異型對偶基因，將會使 S-warfarin 的廓清率降低[請參閱臨床藥理學]。

排泄：單劑量 warfarin 的最終半衰期約一週，但有效半衰期介於 20 至 60 小時之間，平均約 40 小時；R-warfarin 之廓清率通常為 S-warfarin 之一半，故當分佈容積類似時，R-warfarin 之半衰期比 S-warfarin 之半衰期更長。R-warfarin 之半衰期介於 37-89 小時之間，而 S-warfarin 之半衰期介於 21-43 小時之間。使用放射性標記藥物進行研究，證實有高達 92% 的口服劑量回收於尿液；但極少呈原形排泄於尿液，warfarin 呈代謝物形式排泄於尿液。

老年病患：在 warfarin 的抗凝血效果方面，60 歲(含)以上老年病患的 INR 反應值似乎高於預期。老年人對 warfarin 抗凝血作用增強的原因仍然未明，但有可能與藥物動力學和藥效學等因素相關。少數資料顯示 S-warfarin 之廓清率於老年人與年輕人間並無顯著差異，但老年人的 R-warfarin 廓清率比年輕人略為減低。因此，隨著病患年齡的增加，較低劑量的 warfarin 通常即可達到抗凝血療效的濃度[請參閱用法用量]。

亞洲病患：亞洲病患可能只需要較低的 warfarin 起始劑量及維持劑量。一項納入 151 位門診中國病患的無對照組研究顯示，warfarin 平均每日所需劑量為 3.3±1.4mg，以達到 2~2.5 之 INR 值。這些病患均能穩定地以 warfarin 治療不同的適應症，對於中國病患，年齡是決定 warfarin 所需劑量的最重要因子，應隨年齡增加而逐漸降低 warfarin 的劑量。

藥物基因體學：(CYP2C9 與 VKORC1 多形性)

Warfarin 的 S 對掌異構物主要是經由一種稱為 CYP2C9 的多形性酵素，代謝為 7-hydroxywarfarin。變異型對偶基因(CYP2C9*2 與 CYP2C9*3)可減少 CYP2C9 酵素在活體內進行 S-warfarin 的 7-羥化作用。CYP2C9*2 與 CYP2C9*3 對偶基因在白種人的出現率分別為 11% 和 7%。

其他與降低酵素活性有關的 CYP2C9 對偶基因則較少出現，包括非洲裔族群的 *5、*6 和 *11 對偶基因，以及白種人的 5、*9 和 *11。

在維生素 K 循環中，warfarin 透過抑制維生素 K 環氧還原酶(VKOR；一種多蛋白酵素複合物)，減少環氧化態維生素 K 再生為維生素 K。已知 VKORC1 基因有特定的單一核苷酸多形性(如 -1639G>A)，與 warfarin 所需劑量的變動有關。VKORC1 與 CYP2C9 基因變異大致可解釋絕大部分所需 warfarin 劑量的變化。

CYP2C9 及 VKORC1 基因型資訊(如果有的話)有助於對 warfarin 起始劑量的選擇[請參閱用法用量]。

非臨床毒理學 (依文獻記載)

致癌性、致突變性、損害生育能力：

目前尚未進行 warfarin 的致癌性、致突變性或生育力方面的研究。

臨床試驗 (依文獻記載)

心房纖維顫動 (Atrial Fibrillation, AF)：

在五項前瞻性、隨機分配且有對照的臨床試驗中，共研究 3711 位非風濕性心房纖維顫動病患，warfarin 可顯著降低全身性血栓栓塞的風險(包括中風在內)(參見表 4)。風險降低比例介於 60% 至 86% 之間，其中一項試驗除外(CAFA：45%)，該試驗由於上述五項試驗中已有兩項試驗呈現正面的結果，故提早中止。試驗中大出血發生率介於 0.6% 至 2.7% 之間(參見表 4)。

表 4：Warfarin 用於非風濕性心房纖維顫動病人之臨床試驗*

研究名稱	病患數(N)		PT Ratio	INR	血栓性栓塞症		大出血事件百分比 (%Major Bleeding)	
	使用 warfarin 治療之病患	對照組之病患			風險降低百分比 (%Risk Reduction)	p-value	使用 warfarin 治療之病患	對照組之病患
AFASAK	335	336	1.5~2.0	2.8~4.2	60	0.027	0.6	0.0
SPAF	210	211	1.3~1.8	2.0~4.5	67	0.01	1.9	1.9
BAATAF	212	208	1.2~1.5	1.5~2.7	86	<0.05	0.9	0.5
CAFA	187	191	1.3~1.6	2.0~3.0	45	0.25	2.7	0.5
SPINAF	260	265	1.2~1.5	1.4~2.8	79	0.001	2.3	1.5

* 全部 warfarin 相對於對照組的研究結果皆基於意圖治療分析法，包括缺血性中風和全身性血栓栓塞，但不包括出血性中風和暫時性腦缺血。試驗結果顯示，同時罹患 AF 和二尖瓣狹窄的病患可受益於 warfarin 所帶來的抗凝血效果[請參閱用法用量]。

機械性心臟瓣膜與生物補修型心臟瓣膜：

在一項前瞻性、隨機分配、公開標記之正對照試驗中，254 名裝機械性人工心臟瓣膜的病患，在單獨使用 warfarin 治療時，其未出現血栓栓塞的間隔時間，明顯長於使用 dipyridamole/阿斯匹靈(p<0.005)和 pentoxifylline/阿斯匹靈(p<0.05)治療組病患。該試驗結果，如表 5 所示。

表 5：Warfarin 用於裝機械性人工心臟瓣膜病患之前瞻性、隨機分配、公開標記、正對照臨床試驗

事件	病患所接受之治療		
	Warfarin	Dipyridamole/阿斯匹靈	Pentoxifylline/阿斯匹靈
血栓栓塞	2.2/100 py	8.6/100 py	7.9/100 py
大出血	2.5/100 py	0.0/100 py	0.9/100 py

Py=病患年

在一項前瞻性、公開標記臨床試驗中，針對 258 名裝機械性人工心臟瓣膜病患，進行中強度(INR 2.65)對高強度(INR 9.0) warfarin 治療之比較，兩組病患的血栓栓塞發生率相似(分別為 4.0 次和 3.7 次/100 病患年)。大出血較常見於高強度組。該試驗結果，如表 6 所示。

表 6：Warfarin 用於裝機械性人工心臟瓣膜病患之前瞻性、公開標記臨床試驗

事件	中強度 Warfarin 治療 (INR 2.65)	高強度 Warfarin 治療 (INR 9.0)
血栓栓塞	4.0/100 py	3.7/100 py
大出血	0.95/100 py	2.1/100 py

Py=病患年

針對 210 名病患進行隨機試驗，比較於更換組織心臟瓣膜後，使用兩種強度 warfarin (INR 2.0~2.25 相對於 INR 2.5~4.0)治療 3 個月的療效。兩組的血栓栓塞發生率相似(大栓塞事件發生率分別為 2.0% 相對於 1.9%，而小栓塞事件發生率分別為 10.8% 相對於 10.2%)。高強度 INR 組的大出血發生率為 4.6%，相較於低強度 INR 組為零。

心肌梗塞：

WARIS (The Warfarin Re-Infarction Study) 是雙盲式隨機分配的研究，共研究 1214 位心肌梗塞後 2 至 4 週的病患，使用 warfarin 治療至目標 INR=2.8 到 4.8。主要評估指標為總死亡率與梗塞復發的組合；次要評估指標為評估腦血管事件，病患追蹤時間平均 37 個月，各項評估指標的結果(包括血管性死亡分析)，分別列於表 7：

表 7：WARIS -獨立事件之評估指標分析

事件	Warfarin 組 (N=607)	安慰劑組 (N=607)	RR (95%CI)	風險降低百分比 %Risk Reduction (p-value)
所追蹤之病人年總數 (Total Patient Years of Follow-up)	2018	1944		
總死亡 (Total Mortality)	94 (4.7/100 py)	123 (6.3/100 py)	0.76 (0.60, 0.97)	24 (p=0.030)
血管性死亡 (Vascular Death)	82 (4.1/100 py)	105 (5.4/100 py)	0.78 (0.60, 1.02)	22 (p=0.068)
復發性心肌梗塞 (Recurrent MI)	82 (4.1/100 py)	124 (6.4/100 py)	0.66 (0.51, 0.85)	34 (p=0.001)
腦血管疾病 (Cerebrovascular Event)	20 (1.0/100 py)	44 (2.3/100 py)	0.46 (0.28, 0.75)	54 (p=0.002)

RR=Relative Risk(相對危險性); Risk Reduction(危險性降低)=(1-RR); CI=Confidence Interval(信賴區間), MI=Myocardial Infarction(心肌梗塞), py=patient year(病患年)

WARIS II (Warfarin、阿斯匹靈 再度梗塞研究) 是一項公開標記的隨機研究，其對象是 3630 位住院接受 warfarin 治療的急性心肌梗塞病患，出院前的 INR 目標：每日 阿斯匹靈 160 mg 是 2.8 到 4.2，或 warfarin 加每日阿斯匹靈 75mg 是 2.0 到 2.5。主要評估指標是綜合死亡、非致死性再度梗塞或血栓栓塞性中風。平均觀察時間大約 4 年。WARIS II 的研究結果列於表 8。

表 8：WARIS II -各治療組之事件分布

事件	Aspirin 組 (N=1206)	Warfarin 組 (N=1216)	Aspirin 加 Warfarin 組 (N=1208)	發生率比例 (Rate Ratio) (95% CI)	p-value
事件數					
大出血 ^a	8	33	28	3.35 (ND) ^b 4.00 (ND) ^c	ND ND
小出血 ^d	39	103	133	3.21 (ND) ^b 2.55 (ND) ^c	ND ND
綜合評估指標 ^e	241	203	181	0.81 (0.69~0.95) ^b 0.71 (0.60~0.83) ^c	0.03 0.001
再度梗塞	117	90	69	0.56 (0.41~0.78) ^b 0.74 (0.55~0.98) ^c	<0.001 0.03
血栓栓塞性中風	32	17	17	0.52 (0.28~0.98) ^b 0.52 (0.28~0.98) ^c	0.03 0.03
死亡	92	96	95		0.82

a 大出血事件之定義為非致死性腦出血，或需要手術治療或輸血的出血事件。
b 發生率比例的計算方式為由阿斯匹靈組加 warfarin 組，與阿斯匹靈組比較。
c 發生率比例的計算方式為 warfarin 組比較阿斯匹靈組。
d 大出血事件為非致死性腦出血或需要手術治療的出血事件。
e 包括死亡、非致死性再度梗塞，以及血栓栓塞性腦中風。
CI=信賴區間
ND=not determined (未計算)

在發生大出血事件方面，有接受 warfarin 治療的兩組是阿斯匹靈單一治療組的 4 倍。雖然阿斯匹靈加 warfarin 合併治療組的大出血事件，並不比 warfarin 單一治療組常見，但是合併治療組的小出血事件發生率卻較高。

賦形劑

	1mg	2.5mg	5mg
Corn Starch	V	V	V
Lactose	V	V	V

Microcrystalline Cellulose	V	V	V
Erythrosine			V
Tartazine	V	V	
New Coccine		V	V
Pluronic F68 (Copolymer)	V	V	V
Polyvinyl Pyrrolidone	V	V	V
Magnesium Stearate	V	V	V
Sunset Yellow FCF			V

包裝、儲存與操作

2~1000 粒鋁箔盒裝，2~1000 粒塑膠瓶裝。

口服錠劑，有 1、2.5、5 mg 之 warfarin sodium 三種規格，一面中間有一凹痕，並刻有英文字「MF」與數字 1、2½、5，分別代表毫克數，另一面為空白。

25°C以下避光貯存，並放在小孩拿不到的地方，置於包裝盒內至需用時方取用，調劑於如 USP 規範的緊密遮光容器內。

委託者：恆振企業有限公司

地址：台北市永吉路 302 號 4F-2

製造廠：衛達化學製藥股份有限公司 Weidar Chemical & Pharmaceutical Co Ltd

廠址：台中市工業區 23 路 21 號