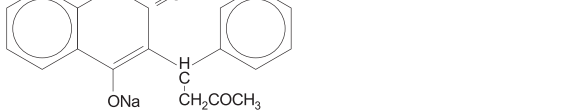


瓦寧 錠5毫克	
Uwarin Tablets 5mg	
	
學語：出血的風險 Warfarin sodium 會造成大出血或致命性出血。出血比較可能發生在剛開始注射藥物期間，以及使用高劑量期間 (造成 INR 比較高)。出血的危險因子包括：抗凝血作用太強 (INR > 4.0)、年紀 ≥65、INR 變化很大、胃腸出血病史、高血壓、腦血管疾病、嚴重心臟病、貧血、急性腫瘤、創傷、腎功能不足、同時使用的藥物 (請參閱注意事項)、長期 warfarin 治療等。所有接受治療的病患都要定期檢測 INR。經常檢測 INR、仔細調整劑量使 INR 達到所要的標準和縮短持續治療時間等，都可以對出血高危險群病患有所助益。要教導病患採取一些預防措施，將出血的風險降到最低，以及出現任何出血的症狀和表徵時要立即向醫師報告 (請參閱注意事項：病人資訊)。	

【**性狀**】(依文獻記載)

Crystalline warfarin sodium 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*-acetonilybenzyl)-4-hydroxycoumarin且屬R與S對掌異構物之外消旋混合物。

Crystalline warfarin sodium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C₁₉H₁₆NaO₄，結構式如下：



chloramphenicol chloral hydrate* chlorpropamide cholestyramine* cimetidine ciprofloxacin cisapride clarithromycin clofibrate warfarin sodium用藥過量 cyclophosphamide* danazol dextran dextrothroxine diazoxide diclofenac dicumarol diflunisal disulfiram doxycycline erythromycin ethacrynic acid ezetimibe fenofibrate	levofloxacin levothyroxine liothyronine lovastatin mefenamic acid methimazole* methylodopa methylphenidate methylsalicylate軟膏劑(局部外用) metronidazole miconazole (陰道內的，全身性) moricyzine HCl* nalidixic acid naproxen neomycin norfloxacin ofloxacin oisalazine omeprazole oxaprozin oxymetholone	streptokinase sulfamethizole sulfamethoxazole sulfinpyrazone sulfoxazole sulindac tamoxifen tetracycline thyroid ticarcillin ticlopidine 組織胞質素原活化劑 (t-PA) tolbutamide tramadol trimethoprim/ sulfamethoxazole urokinase valdecoxib valproate 維生素E erythrukast zileuton
--	--	---

又包括：其他影響止血的血液成分藥物

- 膳食缺陷
- 長時間天候過熱
- PT/INR測量值不可靠

*包含PT/INR增高或降低之兩種報告。

下列因素單獨或合併時，可能造成PT/INR反應下降：

水生因素：	
水腫 血脂過高 腎病症候群	先天coumarin抗性 甲状腺機能低下

外生因素：

依藥物類別和特定藥物分別列舉可能與本品產生交互作用的藥物如下：

腎上腺皮質類固醇 抑制劑 制酸劑 抗焦慮劑 抗心律不整劑* 抗生素* 免疫抑制劑* 抗抑鬱劑* 抗組織胺劑 抗腫瘤劑*	抗精神作用藥 抗甲狀腺藥* 巴比妥酸鹽 利尿劑* 腸道營養補充劑 全身性抗真菌用藥* 抗胃酸與消化性潰瘍用藥*	安眠劑* 降血脂劑* 膽酸結合樹脂* HMG-CoA酵素還原抑制劑* 免疫抑制劑 口服避孕藥，含動情素 選擇性雌激素接受器調節劑 腎上腺皮質類固醇* 抗結核病劑* 維生素*
--	---	---

alcohol* aminoglutethimide amobarbital atorvastatin* azathioprine butabarbital butalbital carbamazepine chloral hydrate* chlordiazepoxide chlothalidone cholestyramine* corticotropin corticosterone	warfarin sodium用量不足 cyclophosphamide* dicloxacillin ethchlorvynol glutethimide griseofulvin haloperidol meprobamate 6-mercaptopurine methimazole* moricizine HCl* nafcillin paraldehyde pentobarbital	phenobarbital phenytoin* pravastatin* prednisone* primidone propylthiouracil* raloxifene ranitidine* rifampin secobarbital spironolactone sucralfate trazodone 維生素C (高劑量) 維生素K
---	--	--

又包括：飲食中維生素K含量過高

PT/INR測量值不可靠

*包含PT/INR增高或降低之兩種報告。

由於病人可能暴露於多種前述因素的組合，故無法預測本品對PT/INR反應的淨影響，所以應更頻繁地監測PT/INR值；投予與本品交互作用未知的藥物時應審慎，此等藥物之用藥開始或停藥時應更頻繁地監測PT/INR值。同時投予本品與ticlopidine曾有引起膽汁鬱滯性肝炎之報告。

中草藥物：服用本品如併用其他中藥應格外謹慎。少數適當且控制良好的研究正在評估中草藥物與本品的代謝與藥理交互作用。由於中草藥物之製程缺乏標準化，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。最好進行額外的PT/INR檢測，以偵測病患的反應。

已報告特定會影響本品的中草藥物如下：

鳳梨酵素，黨蔘，當歸 (Angelica sinensis)，大蒜，銀杏，人蔘及小紅莓產品常常會加強本品之作用。

輔酶Q₁₀ (ubidecarenone)，實業連趣 (St. John's wort) 常多半會降低本品之作用。

有些中草藥在單獨服用時，可能產生出血反應者 (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，這些性質可能對本品的抗凝血作用有加成效果。反言之，其他中草藥在單獨服用時，具凝血性質者，或有可能降低本品之作用。

茲摘錄可能影響凝血的中草藥如下僅供參考，但並不囊括所有相關之中草藥。許多中草藥具有數個俗名與學名，僅列出最常見的中草藥名稱。

中草藥含 coumarins 具有抗凝血作用：

龍芽草 ¹ 首蓿芽菜 當歸 洋茴香 山金車 阿魏 睡菜 (Bogbean ²) Boldo 布枯葉 辣椒 ³ 肉桂 (Cassia ⁴)	西洋芹 洋甘菊 (德國和羅馬) 蒲公英 ⁴ 蒲公英 ⁴ 葫蘆巴 七葉樹果 山葵 甘草 ⁴ 繡線菊草 ² 萵麻	荷蘭芹 西番蓮 花椒 (Northern) 苦木 紅花苜蓿 (Red clover) 甜苜蓿 (Sweet clover) 香車草 (Sweet Woodruff) 香豆 (Tonka Beans) 野葫蘆蘆 益母草 (Wild Lettuce)
--	---	--

其他中藥具有抗凝血特性：		
氣胞海藻 (Bladder Wrack) (墨角藻屬植物Fucus)	保哥果 (Pau d'arco)	

中草藥含水楊酸鹽和/或抗血小板特性：

龍芽草 ¹ 蘆薈凝膠 白楊 (Aspen) 黑升麻 Black Haw 睡菜 (Bogbean ²) 肉桂 (Cassia ⁴) 丁香	蒲公英 ⁴ 小白菊 大蒜 ³ 德國洋蓐莢 薑 銀杏 人蔘 ⁵ 甘草 ⁴	繡線菊草 ² 洋蔥 ⁵ Policosanol 白楊木 (Poplar) 遠志 (Senega) 羅望子果 柳 冬青
---	--	---

鳳梨酵素 辣椒 ³	大蒜 ⁵ 人蔘 ⁵	Inositol Nicotinate 洋蔥 ⁵
-------------------------	------------------------------------	--

中草藥含凝血特性：

龍芽草 ¹ 北美黃連	槲寄生 西洋雪草	
--------------------------	-------------	--

¹ 含有 coumarin 及抗血小板特性，也可能因為含有維生素K成分而具備凝血特性。

² 含 Coumarin 和水楊酸鹽

³ 含 Coumarin 和纖維蛋白溶解特性

⁴ 含 Coumarin 和抗血小板特性

⁵ 具有抗血小板和纖維蛋白溶解特性

對其他藥物的影響：Coumarins 也可能影響其他藥物作用，由於干擾降血糖劑 (chlorpropamide和tolbutamide) 和抗痙攣劑 (phenytoin和phenobarbital) 的代謝或排泄，而使此等藥物蓄積於體內。

出血風險增加的考量：本品的治療範圍 (治療指數) 窄，故當本品投予某些病人時應審慎。已有報告的出血危險因子包括：抗凝血作用太強 (INR > 4.0)、年齡≥65歲、INR變化很大、胃腸出血病史、高血壓、腦血管疾病、嚴重心臟病、貧血、惡性腫瘤、創傷、腎功能不足、同時使用的藥物(請參閱**注意事項**)與長期warfarin治療。若確認病患 有出血危險因子，以及特定的CYP2C9和VKORC1基因變異，則需要更頻繁監測INR值，並減少warfarin的使用劑量(請參見臨床藥理學：藥物動力學：代謝與用法用量)。出血比較可能發生在剛開始注射藥物期間，以及使用高劑量期間(造成INR比較高)。

肌肉注射 (IM) 合併用藥時應侷限於上肢，如此易以人工加壓止血，易檢查出血情況，與使用加壓止血帶。

當本品 (或warfarin) 與非類固醇抗炎藥 (NSAID，包括阿斯匹靈) 合併用藥時應審慎，且應確定是否需要改變抗凝血劑劑量。NSAID (包括阿斯匹靈) 除了藥物交互作用可能改變PT/INR值外，也可能引起胃腸出血、消化性潰瘍和 (或) 穿孔。

如果每日需使用大劑量才能將病人的PT/INR值維持於正常治療範圍內，則需懷疑是否患有後天或先天warfarin抗性。

病人資訊：抗凝血治療的目的是在避免自發性出血的前提下減低血液凝固能力，以防止血栓；欲獲得有效治療濃度並將併發症減至最低，部份需依靠病人與醫師有效溝通，接受正確指導與充分合作。應告知病人：一絕對遵循醫師處方的用法用量；若未經醫師同意，勿任意服用或停用其他任何藥物 (包括水楊酸鹽，例如，阿斯匹靈和局部止痛劑) 和其他成藥；避免飲酒；孕期勿用本品，而使用本品期間勿受孕 (參見「禁忌」)；避免從事可能造成創傷的活動或運動；應定期有診並作凝血酵素原時間 (PT) 試驗以監測療效；配戴「warfarin sodium 使用中」的識別卡；若忘記服藥，需即刻與醫師聯絡；當天即刻服用忘記服用的該劑，切勿於次日服用加倍劑量來彌補；食物中的維生素K含量可能影響本品的效果；食用正常均衡膳食，維持穩定維生素K攝取量；避免飲食習慣劇變，例如，食用大量綠色蔬菜。應避免食用小紅莓汁及其他小紅莓產品，如果這些產品是正常飲食的一部分，應告知醫師。有下痢、感染或發燒等病痛時即向醫師報告；如果有任何不尋常出血或症狀時即告知醫師，出血徵象與症狀包括：疼痛、腫脹或不適、傷口出血時間延長、月經流量增加或陰道出血、流鼻血、刷牙時齒齦出血、不尋常的出血或瘀青、紅色或暗褐色尿色、紅色或焦黑色糞便、頭痛、暈眩、或虛弱。本品停止治療時，應告知病人本品的抗凝血效果可能延續二至五日左右。應告知病人所有warfarin sodium，USP的產品皆代表相同的藥物，不應同時服用，以免過量。致癌和致突變作用與生育力受損：未曾進行本品的致癌與致突變作用試驗研究，也未曾評估本品對生殖能力方面的影響。但已知於懷孕期間使用warfarin，會與造成人類胎兒畸形有關(請參見使用禁忌)。

用於孕婦：懷孕用藥類別X (參見「禁忌」)。

用於兒童：未曾於隨機對照臨床試驗研究中確立本品用於18歲以下病人的安全性和效果，但本品用於小兒科病人治療與預防血栓栓塞已有明確文獻記載；用於兒童難以獲得與維持PT/INR治療範圍，因本品需要量可能改變，應更頻繁地測定PT/INR值。用於老年人：60歲或更高齡的病患服用本品，可能出現超過預期PT/INR值的抗凝血作用 (參見臨床藥理方面)。本品禁用於未在適當監測下的高齡病患。應小心監測投予本品給可能增加出血情況危險的高齡病患。建議對高齡病患施予較低的起始和維持劑量 (參見用法用量)。

【副作用】(依文獻記載)

本品可能引發的副作用包括：

*任何組織或器官的致命性或非致命性出血，此乃因抗凝血劑作用結果。出血徵象、症狀、或嚴重程度將依出血部位或出血程度而異。出血的併發症有：麻痺；感覺異常；頭痛、胸痛、腹痛、關節痛、肌肉痛、或其他疼痛；眩暈；呼吸急促，呼吸或吞嚥困難；不明原因的腫脹；虛弱；低血壓；或不明原因的休克。因此，當接受抗凝血治療病人有任何無明確診斷病因的抱怨時，應評估病情有出血的可能。接受抗凝血治療期間，出血情況不一定與PT/INR值相關 (參見「用藥過量-治療」)。

*當PT/INR值處於治療範圍而發生出血時，必須詳加診斷，可能揭露出過去未懷疑的病灶，例如，腫瘤、潰瘍等。

*皮膚和其他組織壞死 (參見「警語」)。

*較不常見的副作用包括：過敏反應包括過敏性反應，全身性膽固醇微小栓塞，紫色足趾症候群，肝炎，膽汁鬱滯性肝臟傷害，黃疸，肝臟酵素數值增高，低血壓，血管炎，水腫，貧血，蒼白，發燒，發疹，皮膚炎包括水沱性發疹，蕁麻疹，熱心症，胸痛，腹痛包括絞痛，胃腸積氣/脹氣，倦怠，嗜睡，不適，衰弱無力，噁心，嘔吐，腹瀉，疼痛，頭痛，暈眩，失去意識，昏厥，昏迷，味覺倒錯，搔癢，禿髮，不耐寒冷和感覺倒錯包括感覺寒冷和寒顫。長期接受warfarin治療曾有引起氣管或支氣管鈣化之報導，但罕見，其臨床意義未明。

抗凝血治療曾引起異常勃起，但原因尚待確立。

【用藥過量】(依文獻記載)

徵象與症狀：懷疑或過量異常出血，例如，糞便或尿液帶血，血尿，月經出血量過大，黑糞，瘀點，過度瘀青，或表層創傷持續滲出，乃抗凝血劑作用超過滿意安全限度的早期徵兆。

治療：無論伴有或未伴有出血，過度抗凝血作用可藉停藥控制。如有需要，可口服或注射維生素K1 (使用前請先參考維生素K1的說明書)。

使用維生素K1可能降低隨後對本品的治療反應，快速逆轉長期的PT/INR值，病人可能回復治療前的血栓狀態；恢復投予本品可逆轉維生素K1的影響，藉由小心調整劑量可再度獲得治療性PT/INR值。若需快速抗凝血作用，則使用肝素開始治療較為適當。

如果小出血惡化成大出血，則注射5-25mg (罕見高達50mg) 維生素K1；重度出血的緊急情況，輸血200至500cc新鮮全血或新鮮冷凍血漿，或投予市售IX因子復合體，即可使凝血因子回復正常。

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；IX因子復合體也有可能引起血栓的風險，因此，這些製劑僅能用於本品用藥過量而繼發之大量或有生命危險的出血情況。IX因子純製劑不可使用，原因是純製劑無法升高凝血酵素原之血漿濃度，VII因子和X因子濃度如同IX因子濃度般，也被warfarin sodium治療抑制；如果嚴重失血也可給予紅血球。老年病人或心臟病病人輸血或注血漿時應小心監測以防肺水腫。

【用法用量】

說明

本品用法用量須依個別病人的PT/INR反應個別調整。目前可得的最有效資料支持下列 **warfarin sodium** 給藥劑量建議。

靜脈血栓性塞 (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 3 個月。對於第一次不明原因的 DVT 或 PE 事件，建議病患接受 warfarin 治療至少 6 到 12 個個月。對於兩次或更多次有病理記錄的 DVT 或 PE 事件，建議 warfarin 無限期治療。對於第一次 DVT 或 PE 事件的病患，如果病歷記錄有抗磷脂抗體 (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，如果病歷記錄有抗凝血酶 (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 到 12 個月，同時也會對不明原因的血栓症，建議無限定期治療。接受抗凝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 到 3.0)。這些建議得到第 7 屆 ACCP 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減少血栓性塞 (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瓣心臟病病患的適當、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美國胸腔醫師學院 (ACCP) 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心房顫動 (AF) 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血栓、> 75 歲、左心室收縮功能中度或嚴重障礙和/或鬱血性心臟衰竭、高血壓病史、或糖尿病等)。對於持續性 AF 或陣發性 AF 病患，年紀 65 到 75 歲，沒有其他危險因子，但是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 的抗血栓治療。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 7 屆 ACCP)。對於有 AF 和人工心臟瓣的病患，應該要使用口服 warfarin 的抗凝治療，INR 目標可以高一些，並且由瓣膜類型和位置，以及病患條件，決定要不要添加 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 到 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 7 屆 ACCP 建議的 INR 目標是 3.0 (範圍 2.5 到 3.5)。對於於裝瓣內球 (caged ball) 或瓣內盤 (caged disk) 瓣膜的病患，建議的 INR 目標是 3.0 (範圍 2.5 到 3.5) 再加 aspirin 每日 75 到 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 到 3.0)；如果瓣膜是在主動脈位置，則建議在安裝瓣膜後前 3 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，反倒伴隨有出血風險增高。

初劑量：本品劑量須依個別病人對本品的敏感度，依PT/INR值指示決定；使用大劑量可能造成出血或其它併發症，而無法提供更快速防止栓子形成的保護效果，故不推薦使用大劑量；老年病人、虛弱病人和 (或) 對本品反應可能高於PT/INR預期值的病人，推薦以低劑量開始投藥 (參見「警語」)，初劑量由每日2mg至5mg開始使用，並依PT/INR測量值調整劑量。

維持劑量：多數病人以每日2mg至10mg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隔須依凝血酵素原反應而定。

治療時間：治療時間長短須依個別病人調整，但一般而言，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：本品的抗凝血效果持續24小時以上，如果病人於規定時間忘記服藥，則應儘早於同一天補服該劑，病人不可藉著加

倍服藥來補足忘記服用的藥量，應向醫師求教。

檢驗室控制：PT可反映維生素K依賴型因子VII，X和II受抑制；世界衛生組織於 1983 年引進了一套口服抗凝控制的標準化凝血酶原時間 (PT) 系統。這一套系統是檢測國際標準化比值 (International Normalized Ratio，INR)，以提供一個共同的準則，以傳達 PT 結果和判斷治療範圍。開始投予初劑量後，即應每日測量PT，直至PT/INR值穩定於治療範圍為止；隨後測量PT/INR值的間隔時間須由醫師判定病人對本品的反應決定，使個別病人維持於治療範圍內。在得知穩定用法用量後，通常以1至4週間隔測量PT/INR值即可；當其它warfarin製劑與本品互換使用時或當併用其它藥物時，為確保充分控制，應進行額外PT試驗 (參見「注意事項」)。Warfarin 治療的安全性和有效性，可以經由提升檢驗室檢測的控制品質來改善。一些報告指出，一般的照護監測下，病患只有 33% 到 64 %的時間是在治療範圍內。在抗凝治療專科診所治療、能夠自我檢測和自我監測的病患、和使用電腦程式協助管理的病患，在治療範圍內的時間會明顯的多很多 (56% 到 93%)。自我檢測的病患出血事件比一般照護的病患少。

牙科與外科手術期間的治療：病人接受牙科或外科手術時需要臨床醫師與外科醫師和牙醫師間的密切配合，手術前須進行PT/INR值測量。用於低侵襲性手術的病人，可於手術前、中或後接受抗凝血治療。

調整劑量使PT/INR值維持治療範圍的低限，即可安全地繼續接受抗凝血治療手術部位限於可有效採用局部止血之處，此種情況下，可進行牙科或小手術而無不當的出血風險；有此手術可能需要停藥，但即使短時間停用本品，也需慎重考量風險效益。

由肝素治療轉換：因本品的抗凝血效果較慢，故最初較適合使用肝素獲得快速凝血效果；轉換成本品治療可與肝素同時開始或延遲3至6日才開始；欲確保連續抗凝血效果，建議仍持續使用全劑量肝素治療，而本品與肝素重疊4至5日，直至以PT/INR測量達到治療反應。當本品達到理想的PT/INR值或凝血酵素原活性時，可停用肝素。

本品可增高aPPT試驗反應，即使無肝素存在亦如此；初期使用本品治療時，干擾肝素抗凝血作用的臨床試驗意義較低。

由於肝素會影響PT/INR值，故同時接受肝素與warfarin sodium治療病人至少於下述時間應採血測量PT/INR值：

*最後一次大劑量靜脈注射肝素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。

【貯存】

以密蓋容器避光25℃貯存。

【賦形劑】

Lactose Anhydrous, Pregelatinized Corn Starch, FD&C Yellow No.6 Aluminum Lake, Magnesium Stearate

【包裝】

4~1000粒HDPE塑膠瓶裝、AL foil-Alu-Alu鋁箔盒裝

	優良化學製藥股份有限公司 303新竹縣湖口鄉中興村光復路10號
---	--